

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
TEPADINA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

TEPADINA 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala s praškom vsebuje 15 mg tiotepe.
Po rekonstituciji z 1,5 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

TEPADINA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala s praškom vsebuje 100 mg tiotepe.
Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
bel kristalinični prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TEPADINA se uporablja v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki:

- kot pripravljalo zdravljenje (kondicioniranje) z obsevanjem celega telesa ali brez obsevanja, pred alogensko ali avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) pri hematoloških boleznih pri odraslih in pediatričnih bolnikih;
- ko je kemoterapija z visokimi odmerki podprta s PKMC primerna za zdravljenje čvrstih tumorjev pri odraslih in pediatričnih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo zdravila TEPADINA mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami na področju pripravljalnega zdravljenja pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Odmerjanje

Zdravilo TEPADINA se uporablja v različnih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pri bolnikih z hematološkimi boleznimi ali čvrstimi tumorji pred PKMC.

Odmerjanje zdravila TEPADINA se določi pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na vrsto PKMC (avtologna ali alogenska) in bolezen.

Odrasli

AVTOLOGNA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan. Izvaja se 2 do 4 zaporedne dni pred

avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, brez presejanja skupnega največjega kumulativnega odmerka 900 mg/m^2 ($24,32 \text{ mg/kg}$) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m^2 na dan ($3,38 \text{ mg/kg/dan}$) do 300 mg/m^2 na dan ($8,10 \text{ mg/kg/dan}$) v obliki ene infuzije na dan. Izvaja se 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m^2 ($24,32 \text{ mg/kg}$) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Priporočeni odmerek je 185 mg/m^2 na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m^2 (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m^2 na dan ($4,05 \text{ mg/kg/dan}$) do 250 mg/m^2 na dan ($6,76 \text{ mg/kg/dan}$) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m^2 ($20,27 \text{ mg/kg}$) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 120 mg/m^2 na dan ($3,24 \text{ mg/kg/dan}$) do 250 mg/m^2 na dan ($6,76 \text{ mg/kg/dan}$), kot ena infuzija na dan ali razdeljen na dve infuziji na dan, in se daje 2 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m^2 ($21,62 \text{ mg/kg}$) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK DOJK

Priporočeni odmerek je od 120 mg/m^2 na dan ($3,24 \text{ mg/kg/dan}$) do 250 mg/m^2 na dan ($6,76 \text{ mg/kg/dan}$) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m^2 ($21,62 \text{ mg/kg}$) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m^2 na dan ($3,38 \text{ mg/kg/dan}$) do 250 mg/m^2 na dan ($6,76 \text{ mg/kg/dan}$), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 3 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m^2 ($20,27 \text{ mg/kg}$) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK JAJČNIKOV

Priporočeni odmerek je 250 mg/m^2 na dan ($6,76 \text{ mg/kg/dan}$) kot v obliki ene infuzije na dan in se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 500 mg/m^2 ($13,51 \text{ mg/kg}$) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GERMINALNI TUMORJI

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m^2 na dan ($4,05 \text{ mg/kg/dan}$) do 250 mg/m^2 na dan ($6,76 \text{ mg/kg/dan}$) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m^2 ($20,27 \text{ mg/kg}$) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 185 mg/m^2 na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m^2 na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m^2 (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek pri limfomu je 370 mg/m^2 na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m^2 (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 185 mg/m² (5 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je 370 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

AVTOLOGNA PKMC

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 150 mg/m² na dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 2 do 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je od 200 mg/m² na dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

REFRAKTARNA CITOPENIJA

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, in se daje tri zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GENETSKE BOLEZNI

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Študije pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene. Ker se tiotepa in njeni presnovki slabo izločajo z urinom, prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago ali srednjo ledvično insuficienco. Vendar je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Uporabe tiotepe pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Ker se tiotepa presnavlja predvsem v jetrih, je potrebna previdnost, ko se tiotepa uporablja pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro jetrne funkcije, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna pri prehodnih spremembah jetrnih parametrov (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Uporaba tiotepe pri starejših bolnikih ni bila posebej raziskana. V kliničnih študijah pa je delež bolnikov, starejših od 65 let, prejemal enak kumulativni odmerek kot drugi bolniki. Prilagoditev odmerka se ni zdela potrebna.

Način uporabe

Zdravilo TEPADINA mora aplicirati usposobljen zdravstveni delavec, in sicer kot intravensko infuzijo po centralnem venskem katetru, ki traja 2 do 4 ure.

Vsako vialo je treba rekonstituirati z 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) ali 10 ml (TEPADINA 100 mg) sterilne vode za injiciranje. Skupno prostornino vialo je treba pred injiciranjem nadalje razredčiti z dodajanjem 500 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) (če je predpisan odmerek večji od 500 mg, uporabite 1000 ml). Pri otrocih, pri katerih je odmerek manjši od 250 mg, pripravite ustrezno količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s katero zagotovite končno koncentracijo zdravila TEPADINA med 0,5 in 1 mg/ml. Za navodila glede rekonstitucije in nadaljnjega redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba s cepivom za rumeno mrzlico in z živimi virusnimi in bakterijskimi cepivi (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posledica zdravljenja s tiotepo v priporočenem odmerku in s priporočenim režimom odmerjanja je močna mielosupresija pri vseh bolnikih. Razvijejo se lahko huda granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ali kombinacija teh. Med zdravljenjem in do okrevanja je treba izvajati pogoste preglede celotne krvne slike, vključno z diferencialno sliko belih krvnih celic in številom trombocitov. Kadar so prisotne zdravstvene indikacije, je treba nuditi trombocitno in eritrocitno podporo ter uporabiti rastne faktorje, kot je granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF: *Granulocyte-colony stimulating factor*). Med zdravljenjem s tiotepo in najmanj 30 dni po presaditvi je treba dnevno preverjati sliko belih krvnih celic in število trombocitov.

Preventivna ali empirična uporaba zdravil proti okužbam (bakterijskim, glivičnim, virusnim) je priporočljiva za preprečevanje in obvladovanje okužb v obdobju nevtropenije.

Uporabe tiotepe pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Ker se tiotepa predvsem presnavlja v jetrih, je potrebna previdnost, ko se tiotepa uporablja pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro jetrne funkcije, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri zdravljenju takšnih bolnikov se zaradi zgodnjega odkrivanja hepatotoksičnosti priporoča redno spremljanje transaminaze, alkalne fosfataze in bilirubina v serumu po presaditvi.

Bolniki, ki so prejeli predhodno zdravljenje z obsevanjem, daljše ali enako trem ciklom kemoterapije, ali predhodno presaditev matičnih celic, so lahko bolj izpostavljeni venookluzivni bolezni jeter (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo srčnih bolezni, pri bolnikih, ki prejemajo tiotepo, pa je treba redno spremljati delovanje srca.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo ledvičnih bolezni, med zdravljenjem s tiotepo pa je treba redno spremljati delovanje ledvic.

Tiotepa lahko povzroči pljučno toksičnost, kar lahko prispeva k učinkom drugih citotoksičnih snovi (busulfana, fludarabina in ciklofosfamida) (glejte poglavje 4.8).

Predhodno obsevanje možganov ali kraniospinalnega predela lahko pripomore k hudim toksičnim učinkom (npr. encefalopatiji).

Bolnika je treba obvestiti, da s tiotepo, znano karcinogeno snovjo pri ljudeh, obstaja povečano tveganje sekundarnega malignega obolenja.

Sočasna uporaba z živimi atenuiranimi cepivi (razen cepivi za rumeno mrzlico), fenitoinom in fosfenitoinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Tiotepa se ne sme uporabljati hkrati s ciklofosfamidom, ko sta obe zdravili prisotni v istem pripravljalnem zdravljenju. Zdravilo TEPADINA je treba odmeriti po zaključku infundiranja ciklofosfamida (glejte poglavje 4.5).

Med sočasno uporabo tiotepe in zaviralcev CYP2B6 ali CYP3A4 je treba bolnike pozorno klinično spremljati (glejte poglavje 4.5).

Kot večina alkilirajočih učinkovin lahko tiotepa zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Moški bolniki naj poskrbijo za shranjevanje sperme z zamrznitvijo pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in leto dni po prenehanju zdravljenja pa naj ne spočnejo otroka (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebne interakcije s tiotepo

Živa virusna in bakterijska cepiva se ne smejo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo za zaviranje imunske odzivnosti. Preteči morajo najmanj trije meseci med prenehanjem zdravljenja in cepljenjem.

Zdi se, da se tiotepa presnavlja preko CYP2B6 in CYP3A4. Sočasna uporaba z zaviralci CYP2B6 (na primer klopidoogrelom in tiklopidinom) ali CYP3A4 (na primer azolni antimikotiki, makrolidi, kot so eritromicin, klaritromicin, telitromicin, ter zaviralci proteaz) lahko zviša koncentracijo tiotepe v plazmi in potencialno zniža koncentracije aktivnega presnovka tetraetilenpentamina (TEPA). Sočasna uporaba induktorjev citokroma P450 (kot so rifampicin, karbamazepin, fenobarbital) lahko zveča presnovo tiotepe, kar privede do zvišane koncentracije aktivnega presnovka v plazmi. Zato je treba bolnike pozorno klinično spremljati med sočasno uporabo tiotepe in teh zdravil.

Tiotepa je šibak zaviralec CYP2B6 in lahko zato v plazmi potencialno zviša koncentracije snovi, ki se presnavljajo s CYP2B6, kot so ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz in ciklofosfamid. CYP2B6 katalizira presnovno pretvorbo ciklofosfamida v njegovo aktivno obliko 4-hidroksi ciklofosfamid (4-OHCP) in sočasna uporaba tiotepe lahko zato privede do zmanjšanih koncentracij aktivnega 4-OHCP. Zato je treba bolnike med sočasno uporabo tiotepe in teh zdravil klinično nadzorovati.

Kontraindicirana sočasna uporaba

Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje generalizirane, s cepivom sprožene bolezni s smrtnim izidom.

Na splošno se živa virusna in bakterijska cepiva ne smejo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo za zaviranje imunske odzivnosti. Preteči morajo najmanj trije meseci med prenehanjem zdravljenja in cepljenjem.

Sočasna uporaba ni priporočena

Živa atenuirana cepiva (razen cepiva proti rumeni mrzlici): tveganje sistemske, lahko tudi smrtno nevarne bolezni. Tveganje je večje pri osebah, ki so že imunsko oslABLjeni zaradi osnovne bolezni.

Kjer je mogoče, se uporabi inaktivirano virusno cepivo (poliomielitis).

Fenitoin: tveganje poslabšanja konvulzij zaradi slabše absorpcije fenitoina s citotoksičnim zdravilom ali tveganje povečane toksičnosti in izgube učinkovitosti citotoksičnega zdravila zaradi povečane jetrne presnove s fenitoinom.

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

Ciklosporin, takrolimus: čezmerna imunska oslABLjenost s tveganjem limfoproliferacije.

Alkilirajoči citostatiki, vključno s tiotepo, zavirajo plazemsko psevdoholinesterazo za 35 do 70 %. Delovanje sukcinilholina je mogoče podaljšati za 5 do 15 minut.

Tiotepa se ne sme uporabljati hkrati s ciklofosfamidom, če sta obe zdravili prisotni v istem pripravljalnem zdravljenju. Zdravilo TEPADINA je treba odmeriti po zaključku infundiranja ciklofosfamida.

Sočasna uporaba tiotepe in drugih mielosupresivnih ali mieltoksičnih učinkovin (tj. ciklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) lahko poveča tveganje neželenih hematoloških učinkov zaradi prekrivajočih se profilov toksičnosti teh zdravil.

Interakcije, skupne vsem citotoksičnim učinkovinam

Zaradi povečanega tveganja za trombozo v primeru malignosti je antikoagulacijsko zdravljenje pogosto. Visoka intraindividualna variabilnost stanja koagulacije med malignostjo in potencialna interakcija med peroralnimi antikoagulantami in kemoterapijo proti raku zahtevata povečanje pogostosti spremljanja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), če se bolnik zdravi z peroralnimi antikoagulantami.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem, pred vsakim zdravljenjem pa je treba opraviti test nosečnosti.

Moški bolniki med zdravljenjem in leto dni po zdravljenju ne smejo spočeti otrok (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi tiotepe med nosečnostjo. Predklinične študije so pokazale, da tiotepa, kot večina alkilirajočih učinkovin, povzroča smrt zarodka in plodu in ima teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Zato je tiotepa kontraindicirana med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se tiotepa izloča v materino mleko. Zaradi farmakoloških lastnosti in potencialne toksičnosti za dojene novorojenčke/otroke je dojenje kontraindicirano med zdravljenjem s tiotepo.

Plodnost

Kot večina alkilirajočih učinkovin lahko tiotepa zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Moški bolniki lahko pred začetkom zdravljenja uporabijo storitev kriokonzervacije sperme. (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TEPADINA ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zelo verjetno je, da lahko nekateri neželeni učinki tiotepe, kot so omotica, glavobol in zamegljen vid, vplivajo na te funkcije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost tiotepe je bila preverjena s pregledom neželenih učinkov, o katerih so poročali v objavljenih podatkih iz kliničnih študij. V teh študijah je 6 588 odraslih bolnikov in 902 pediatrična bolnika prejelo tiotepo kot pripravljeno zdravljenje pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Hude toksičnosti v povezavi s hematološkim, jetrnim in dihalnim sistemom so bile pričakovane posledice režima pripravljalnega zdravljenja in procesa presaditve. Posledice zajemajo okužbo in reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD - Graft-versus host disease), ki sta bili, čeprav ne neposredno povezani, glavna vzroka obolevnosti in umrljivosti, zlasti pri alogenski PKMC. Najpogostejše neželene reakcije pri različnih pripravljalnih zdravljenjih, vključno s tiotepo, o katerih so poročali, so: okužbe, citopenija, akutna GvHD in kronična GvHD, bolezni prebavil, hemoragični cistitis in vnetje sluznice.

Levkoencefalopatija

Primeri levkoencefalopatije po zdravljenju s tiotepo so bili opaženi pri odraslih in otrocih, ki so v preteklosti prejeli več kemoterapij, vključno z metotreksatom in radioterapijo. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom.

Seznam neželenih učinkov

Odrasli

Neželeni učinki, ki so vsaj potencialno povezani s pripravljanim zdravljenjem, ki vključuje tiotepo, in o katerih so poročali pri odraslih bolnikih o več kot le o posameznem primeru, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	povečana občutljivost na okužbo sepsa		sindrom toksičnega šoka	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		z zdravljenjem povezana sekundarna malignost		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija trombocitopenija febrilna nevtropenija anemija pancitopenija granulocitopenija			
Bolezni imunskega sistema	akutna reakcija presadka proti gostitelju kronična reakcija presadka proti gostitelju	preobčutljivost		
Bolezni endokrinega sistema		hipopituitarizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija zmanjšan apetit hiperglikemija			
Psihiatrične motnje	stanje zmedenosti duševne motnje	anksioznost	delirij živčnost halucinacije vznemirjenost	
Bolezni živčevja	omotica glavobol zamegljen vid encefalopatija konvulzije parestezija	intrakranialna anevrizma ekstrapiramidalna motnja kognitivna motnja možganska krvavitev		Levkoencefalopatija
Očesne bolezni	konjunktivitis	katarakta		
Ušesne bolezni, vključno z	motnje sluha ototoksičnost tinitus			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
motnjami labirinta				
Srčne bolezni	aritmija	tahikardija odpoved srca	kardiomiopatija miokarditis	
Žilne bolezni	limfedem hipertenzija	krvavitev embolija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	sindrom idiopatske pljučnice epistaksa	pljučni edem kašelj pljučnica	hipoksija	
Bolezni prebavil	navzea stomatitis ezofagitis bruhanje driska dispepsija abdominalne bolečine enteritis kolitis	zaprtost predrtje črevesja ileus	razjeda prebavil	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	venookluzivna bolezen jeter hepatomegalija zlatenica			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj srbečica alopecija	eritem	motnja pigmentacije eritrodermična psoriaza	Hude toksične reakcije kože, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu mialgija artralgija			
Bolezni sečil	hemoragični cistitis	dizurija oligurija odpoved ledvic cistitis hematurija		
Motnje reprodukcije in dojk	azoospermija amenoreja vaginalna krvavitev	menopavzalni simptomi neplodnost pri ženskah neplodnost pri moških		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija astenija mrazenje generalizirani edem vnetje na mestu injiciranja	odpoved več organov bolečine		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
	bolečina na mestu injiciranja vnetje sluznice			
Preiskave	zvečanje telesne mase zvečane vrednosti bilirubina v krvi zvečana vrednost transaminaz zvečana vrednost amilaze v krvi	zvečanje vrednosti kreatinina v krvi zvečanje vrednosti sečnine v krvi zvečana vrednost gama-glutamilttransferaze zvečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi zvečane vrednosti aspartat-aminottransferaze		

Pediatrična populacija

Neželjeni učinki, ki so vsaj potencialno povezani s pripravljanim zdravljenjem, ki vključuje tiotepo, in o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih o več kot le o posameznem primeru, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena takole:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	povečana občutljivost na okužbo sepsa	trombocitopenična purpura	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		z zdravljenjem povezana sekundarna malignost	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija febrilna nevtropenija anemija pancitopenija granulocitopenija		
Bolezni imunskega sistema	akutna reakcija presadka proti gostitelju kronična reakcija presadka proti gostitelju		
Bolezni endokrinega sistema	hipopituitarizem hipogonadizem hipotiroidizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		

	hiperglikemija		
Psihiatrične motnje	duševne motnje	duševne motnje zaradi splošnega zdravstvenega stanja	
Bolezni živčevja	glavobol encefalopatija konvulzije možganska krvavitev motnje spomina pareza	ataksija	Levkoencefalopatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	motnje sluha		
Srčne bolezni	zastoj srca	kardiovaskularna insuficienca odpoved srca	
Žilne bolezni	krvavitev	hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučnica	sindrom idiopatske pnevmonije pljučna krvavitev pljučni edem epistaksa hipoksija zastoj dihanja	Pljučna arterijska hipertenzija
Bolezni prebavil	navzea stomatitis bruhanje driska abdominalne bolečine	enteritis obstrukcija črevesja	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	venookluzivna bolezen jeter	odpoved jeter	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj eritem deskvamacija motnja pigmentacije		Hude toksične reakcije kože, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zastoj rasti		
Bolezni sečil	bolezni mehurja	odpoved ledvic hemoragični cistitis	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija vnetje sluznice bolečine odpoved več organov		

Preiskave	zvečane vrednosti bilirubina v krvi zvečana vrednost transaminaz zvečana vrednost kreatinina v krvi zvečana vrednost aspartat-aminotransferaze zvečana vrednost alanin-aminotransferaze	zvečane vrednosti sečnine v krvi nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi zvečano razmerje protrombinskega časa	
-----------	---	---	--

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem tiotepe ni. Najpomembnejša neželena učinka v primeru prevelikega odmerjanja sta mieloablacija in pancitopenija. Za tiotepo ni znanega antidota.

Hematološki status je treba pozorno spremljati in vzpostaviti učinkovite podporne ukrepe, kadar so prisotne zdravstvene indikacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01AC01

Mehanizem delovanja Tiotepa je večfunkcijska citotoksična snov, kemijsko in farmakološko sorodna dušikovemu iperitu. Do radiomimetičnega delovanja tiotepe naj bi prišlo zaradi sproščanja radikalov etilen imina, ki kot pri zdravljenju z obsevanjem prekine vezi DNK, npr. z alkilacijo gvanina na mestu N-7, kar prekine vez med purinsko bazo in sladkorjem ter sprosti alkiliran gvanin.

Klinična učinkovitost in varnost

Pripravljalno zdravljenje mora zagotoviti citoredukcijo in, v idealnih okoliščinah, izkoreninjenje bolezni. Toksični učinek tiotepe, odvisen od odmerka, je ablacija mozga, kar omogoča precejšnje stopnjevanje odmerka z infundiranjem avtologne PKMC. Pri alogenski PKMC mora biti pripravljeno zdravljenje zelo imunosupresivno in mieloablativno, da gostitelj ne zavrne presadka. Zaradi močnih mieloablativnih lastnosti tiotepa okrepi imunosupresijo in mieloablacijo prejemnika, zaradi česar je sprejem presadka okrepljen; to nadomesti izgubo učinka presadka proti levkemiji (učinek GvL), povezanega z GvHD. Tiotepa kot alkilirajoča učinkovina najbolj učinkovito zavira rast tumorskih celic in vitro z majhnim povečanjem koncentracije zdravila. Zaradi netoksičnosti izven kostnega mozga kljub stopnjevanju odmerka, ki presega mielotoksične odmerke, se tiotepa že desetletja uporablja v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pred avtologno in alogensko PKMC. Rezultati objavljenih kliničnih študij, ki podpirajo učinkovitost tiotepe, so povzeti v nadaljevanju:

Avtologna PKMC

Hematološke bolezni

Sprejem presadka: pripravljala zdravljenja s tiotepo so se izkazala za mieloablativna.

Preživetje brez ponovitve bolezni (DFS: Disease free survival): poročila navajajo ocenjenih 43 % pri petletnem preživetju brez ponovitve bolezni, kar potrjuje, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovite terapevtske strategije za zdravljenje bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Ponovitev bolezni: pri vseh pripravljalnih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve po več kot enem letu v višini 60 % ali manj, kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti. Pri nekaterih ocenjenih pripravljalnih zdravljenjih so poročali tudi o stopnjah ponovitve, nižjih od 60 % (za obdobje 5 let).

Celokupno preživetje: celokupno preživetje se giblje med 29 % in 87 % za obdobje med 22 in 63 meseci.

Z režimom povezana umrljivost (RRM: Regimen related mortality) in s presaditvijo povezana umrljivost (TRM: Transplant related mortality): poročali so o vrednostih RRM od 2,5 do 29 odstotkov. Vrednosti TRM so od 0 do 21 % za eno leto, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri odraslih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

Čvrsti tumorji

Sprejem presadka: pripravljala zdravljenja s tiotepo so se izkazala za mieloablativna.

Preživetje brez ponovitve bolezni: odstotki, o katerih so poročali v nadaljnjem obdobju več kot enega leta, potrjujejo, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovita izbira za zdravljenje bolnikov s čvrstimi tumorji.

Ponovitev bolezni: pri vseh pripravljalnih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve v obdobju več kot enega leta v manj kot 60 %, kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti. V nekaterih primerih so za obdobje 5 in 6 let poročali o stopnjah ponovitve 35 oziroma 45 odstotkov.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo od 30 % do 87 % za obdobje med 11,7 in 87 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: Poročali so o vrednostih RRM od 0 do 2 odstotkov. Vrednosti TRM so od 0 do 7,4 odstotkov, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri odraslih bolnikih s čvrstimi tumorji.

Alogenska PKMC

Hematološke bolezni

Sprejem presadka: sprejem je bil dosežen (92 % do 100 %) pri vseh pripravljalnih zdravljenjih, o katerih so poročali, in veljalo je, da je do njega prišlo v pričakovanem času. Zato je mogoče zaključiti, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo mieloablativna.

GvHD (reakcija presadka proti gostitelju): vsa ocenjena pripravljala zdravljenja so zagotovila majhen pojav akutne GvHD stopnje III-IV (od 4 do 24 %).

Preživetje brez ponovitve bolezni: Odstotki, o katerih so poročali v nadaljnjem obdobju več kot enega leta in do pet let potrjujejo, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po alogenski PKMC učinkovita izbira za zdravljenje bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Ponovitev bolezni: pri vseh pripravljalnih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve v obdobju več kot enega leta v višini manj kot 40% (kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti). V nekaterih primerih so poročali tudi o stopnjah ponovitve, nižjih od 40 %, za obdobje pet in deset let.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 31 % in 81 % za obdobje med 7,3 in 120 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: poročali so o nizkih vrednostih, kar potrjuje varnost pripravljalnih zdravljenj s tiotepo za alogensko PKMC pri odraslih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

Pediatrična populacija

Avtologna PKMC

Čvrsti tumorji

Sprejem presadka: dosežen je bil pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so

poročali.

Preživetje brez ponovitve bolezni : v obdobju 36 do 57 mesecev je bilo DFS med 46 in 70 % v študijah, o katerih so poročali. Ker so bili vsi bolniki zdravljeni zaradi čvrstih tumorjev z visokim tveganjem, rezultati potrjujejo, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovite terapijske strategije za zdravljenje pediatričnih bolnikov s čvrstimi tumorji.

Ponovitev bolezni: pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali, so bile stopnje ponovitve v obdobju 12 do 57 mesecev med 33 in 57 %. Ob upoštevanju, da je pri vseh bolnikih možna ponovitev čvrstih tumorjev ali gre za čvrste tumorje s predvidenim slabim izidom, te stopnje potrjujejo učinkovitost režimov pripravljalnega zdravljenja na osnovi tiotepe.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 17 % in 84 % v obdobju med 12,3 in 99,6 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: poročali so o vrednostih RRM med 0 in 26,7 %. Vrednosti TRM so bile med 0 in 18 %, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri pediatričnih bolnikih s čvrstimi tumorji.

Alogenska PKMC

Hematološke bolezni

Sprejem presadka: dosežen je bil pri vseh ocenjenih režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, s stopnjo uspešnosti 96 do 100 odstotkov. Hematološka ozdravitev je v pričakovanem času.

Preživetje brez ponovitve bolezni : poročali so o odstotkih med 40 in 75 % za obdobje več kot enega leta. Rezultati DFS potrjujejo, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po alogenski PKMC učinkovite terapijske strategije za zdravljenje pediatričnih bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Ponovitev bolezni: pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali, je bila stopnja ponovitve med 15 in 44 odstotki. Ti podatki potrjujejo učinkovitost režimov pripravljalnega zdravljenja na osnovi tiotepe pri vseh hematoloških boleznih.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 50 % in 100 % v obdobju med 9,4 in 121 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: poročali so o vrednostih RRM med 0 in 2,5 %. Vrednosti TRM so bile med 0 in 30 %, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za alogensko PKMC pri pediatričnih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tiotepa se iz prebavil slabo absorbira: zaradi nestabilnosti v kislem mediju se tiotepe ne uporablja peroralno.

Porazdelitev

Tiotepa je močno lipofilna spojina. Po intravenskem dajanju koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi ustrezajo modelu z dvema predelkoma s hitro fazo porazdelitve. Volumen porazdelitve tiotepe je velik in se po poročanju giblje od 40,8 l/m² do 75 l/m², kar kaže na porazdelitev v vse tekočine v telesu. Navidezni volumen porazdelitve tiotepe se zdi neodvisen od uporabljenega odmerka.

Nevezane frakcije na beljakovine v plazmi je 70–90 %; poročali so o nepomembni vezavi tiotepe na gama globulin in o minimalni vezavi na albumin (10–30 %).

Po intravenskem dajanju je izpostavljenost zdravilu s CSF (*colony stimulating factor*) skoraj enaka tisti, doseženi v plazmi; povprečno razmerje med AUC v CSF in plazmi za tiotepo je 0,93.

Koncentracije TEPA, prvega aktivnega metabolita tiotepe, o katerem so poročali, v CSF in plazmi, so večje od koncentracij matične spojine.

Biotransformacija

Tiotepa se v jetrih hitro in v veliki meri presnovi, metabolite je v urinu mogoče zaznati v eni uri po infundiranju. Metaboliti so aktivne alkilirajoče snovi, a vlogo, ki jo imajo pri protitumorski aktivnosti tiotepe, je treba še pojasniti. Tiotepa se oksidativno desulfurira prek izoenzimov CYP3A4 in CYP3A citokroma P450 v poglavitni in aktivni metabolit TEPA (trietilenfosforamid). Skupna izločena količina tiotepe in njenih ugotovljenih metabolitov predstavlja 54–100 % vse alkilirajoče aktivnosti, kar kaže na prisotnost še drugih alkilirajočih metabolitov. Med pretvorbo konjugatov GSH (*growth-stimulating hormone*) v konjugate N-acetilcisteina se oblikujejo GSH, cisteinilglicin in konjugati cisteina. Teh metabolitov ne najdemo v urinu, in se, če se oblikujejo, verjetno izločijo v žolč, ali se kot vmesni metaboliti hitro pretvorijo v tiotepo-merkapturat.

Izločanje

Celotni očistek tiotepe je bil od 11,4 do 23,2 l/h/m². Razpolovna doba eliminacije je bila od 1,5 do 4,1 ure. Ugotovljeni metaboliti TEPA, monoklorotepa in tiotepa-merkapturat se vsi izločajo v urinu. Izločanje tiotepe in TEPA v urinu je skoraj popolno po 6 oziroma 8 urah. Povprečni urinarni izplen tiotepe in njenih presnovkov je 0,5 % za nespremenjeno zdravilo in monoklorotepo ter 11 % za TEPA in tiotepo-merkapturat.

Linearnost/Nelinearnost

Ni jasnih dokazov o zasičenosti mehanizmov presnovnega očistka pri visokih odmerkih tiotepe.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetika tiotepe v visokih odmerkih pri otrocih starih 2 do 12 let ne razlikuje od tiste, o kateri so poročali pri otrocih, ki so prejeli 75 mg/m², ali odraslih, ki so prejeli podobne odmerke.

Ledvična okvara

Vpliv na odstranjevanje tiotepe pri motnjah v delovanju ledvic ni bil ocenjen.

Jetna okvara

Vpliv na presnovo in odstranjevanje tiotepe pri motnjah v delovanju jeter ni bil ocenjen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih niso bile izvedene.

Tiotepa se je izkazala za genotoksično *in vitro* in *in vivo* ter karcinogeno pri miših in podganah. Tiotepa vpliva na plodnost in sicer pri mišjih samcih na spermatogenezo ter pri mišjih samicah na funkcije jajčnikov. Je teratogena pri miših in podganah. Uporaba tiotepe je povzročila smrt zarodka pri zajcih. Ti učinki so bili opaženi pri odmerkih, manjših od odmerkov, uporabljenih pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo TEPADINA je nestabilno v kislem mediju.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leta.

Po rekonstituciji

Dokazano je bilo, da je rekonstituirana raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je bila hranjena pri 2 °C–8 °C.

Po redčenju

Dokazano je bilo, da je po redčenju raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če je bila hranjena pri 2 °C –8 °C in 4 ure, če je bila hranjena pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po redčenju. Če ni uporabljeno nemudoma, so po pripravi trajanje in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika. Običajno se redčeno zdravilo ne hrani dlje kot v zgoraj navedenih pogojih, ko je zdravilo redčeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji in redčenju

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

TEPADINA 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom (klorobutil), ki vsebuje 15 mg tiotepe. Pakiranje vsebuje 1 vialo.

TEPADINA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom (butil), ki vsebuje 100 mg tiotepe. Pakiranje vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava zdravila TEPADINA

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Pri vseh prenosih morate strogo upoštevati aseptične pogoje in po možnosti uporabiti zaščitno komoro z navpičnim laminarnim tokom zraka.

Kot pri drugih citotoksičnih učinkovinah morate biti pri ravnanju z zdravilom TEPADINA in pripravi raztopin zdravila TEPADINA previdni, da se izognete nenamernim stikom s kožo ali sluznico. Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepe nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo.

Rekonstitucija zdravila TEPADINA 15 mg

Zdravilo TEPADINA se rekonstituira z 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemite 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

Injicirajte vsebino brizge v vialo skozi gumijasti zamašek.

Odstranite brizgo in iglo ter ročno premešajte, tako da vialo večkrat obrnete.

Uporabijo se lahko le brezbarvne raztopine, brez vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine so lahko občasno opalescentne, vendar jih lahko kljub temu uporabite.

Rekonstitucija zdravila TEPADINA 100 mg

Zdravilo TEPADINA se rekonstituira z 10 ml sterilne vode za injekcije.

S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemetite 10 ml sterilne vode za injekcije.

Injicirajte vsebino brizge v vialo skozi gumijasti zamašek.

Odstranite brizgo in iglo ter ročno premešajte, tako da vialo večkrat obrnete.

Uporabijo se lahko le brezbarvne raztopine, brez vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine so lahko občasno opalescentne, vendar jih lahko kljub temu uporabite.

Nadaljnje redčenje v infuzijski vreči

Rekonstituirana raztopina je hipotonična in jo je treba pred uporabo nadalje razredčiti z dodajanjem 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (če je predpisan odmerek večji od 500 mg, uporabite 1000 ml) ali z ustrežno količino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da dosežeto končno koncentracijo zdravila TEPADINA med 0,5 in 1 mg/ml.

Uporaba

Raztopino za infundiranje zdravila TEPADINA je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev. Raztopine, ki vsebujejo oborino, zavrzite.

Pred in po vsakem infudiranju je treba stalni kateter izprati s približno 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Raztopino za infudiranje bolnikom je treba odmeriti s pomočjo infuzijskega kompleta, opremljenega z linijskim filtrom, velikosti 0,2 µm. Filtriranje ne spremeni učinkovitosti raztopine.

Odstranjevanje

Zdravilo TEPADINA je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/622/001

EU/1/10/622/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. marec 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 17. november 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 200 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
TEPADINA 400 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

TEPADINA 200 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
Ena vreča vsebuje 200 mg tiotepe.
Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1 ml raztopine 1 mg tiotepe.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Po rekonstituciji vsebuje ena vreča 709 mg (30,8 mmol) natrija.

TEPADINA 400 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
Ena vreča vsebuje 400 mg tiotepe.
Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1 ml raztopine 1 mg tiotepe.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Po rekonstituciji vsebuje ena vreča 1 418 mg (61,6 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za infundiranje.

Prašek: bel prašekvehikel: prozorna raztopina, praktično brez vidnih delcev, pH 4,5-7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TEPADINA se uporablja v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki:

- kot pripravljeno zdravljenje (kondicioniranje) z obsevanjem celega telesa ali brez obsevanja, pred alogensko ali avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) pri hematoloških boleznih pri odraslih in pediatričnih bolnikih;
- ko je kemoterapija z visokimi odmerki s podporo PKMC primerna za zdravljenje čvrstih tumorjev pri odraslih in pediatričnih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo zdravila TEPADINA mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami na področju pripravljalnega zdravljenja pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Odmerjanje

Zdravilo TEPADINA se uporablja v različnih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pri bolnikih z hematološkimi boleznimi ali čvrstimi tumorji pred PKMC.

Odmerjanje zdravila TEPADINA se določi pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na vrsto PKMC (avtologna ali alogenska) in bolezen.

Odrasli

AVTOLOGNA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan. Izvaja se 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM
Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan. Izvaja se 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), kot ena infuzija na dan ali razdeljen na dve infuziji na dan, in se daje 2 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK DOJK

Priporočeni odmerek je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 3 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK JAJČNIKOV

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 500 mg/m² (13,51 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GERMINALNI TUMORJI

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek pri limfomu je 370 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 185 mg/m² (5 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je 370 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

AVTOLOGNA PKMC

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 150 mg/m² na dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 2 do 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je od 200 mg/m² na dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

REFRAKTARNA CITOPENIJA

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, in se daje tri zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GENETSKE BOLEZNI

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Študije pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene. Ker se tiotepa in njeni presnovki slabo izločajo z urinom, prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago ali srednjo ledvično insuficienco. Vendar je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Uporabe tiotepe pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Ker se tiotepa presnavlja predvsem v jetrih, je potrebna previdnost, ko se tiotepa uporablja pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro jetrne funkcije, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna pri prehodnih spremembah jetrnih parametrov (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Uporaba tiotepe pri starejših bolnikih ni bila posebej raziskana. V kliničnih študijah pa je delež bolnikov, starejših od 65 let, prejemal enak kumulativni odmerek kot drugi bolniki. Prilagoditev odmerka se ni zdela potrebna.

Način uporabe

Zdravilo TEPADINA je samo za intravensko uporabo. Aplicirati ga mora usposobljen zdravstveni delavec, in sicer kot intravensko infuzijo po centralnem venskem katetru, ki traja 2 do 4 ure. Vrečo je treba iz aluminijastega ovoja odstraniti tik pred uporabo.

TEPADINA 200 mg.

Odmerek zdravila TEPADINA je treba pri posebnih načinih uporabe po potrebi prilagoditi.

Če je izračunani potrební odmerek večji od 200 mg, vendar manjši od večkratnika tega števila, mora uporabnik potrebno količino mg zdravila TEPADINA dodati iz vial, tako da uporabi namensko odprtino na zdravilu TEPADINA 200 mg.

Če je izračunani potrební odmerek manjši od 200 mg, mora uporabnik nepotrebno količino v mg odstraniti iz povsem rekonstituirane raztopine 1 mg/ml ali nastaviti infuzijsko črpalko na potrebno količino zdravila v ml.

TEPADINA 400 mg.

Odmerek zdravila TEPADINA je treba pri posebnih načinih uporabe po potrebi prilagoditi.

Če je izračunani potrební odmerek večji od 400 mg, vendar manjši od večkratnika tega števila, mora uporabnik potrebno količino mg zdravila TEPADINA dodati iz vial, tako da uporabi namensko odprtino na zdravilu TEPADINA 400 mg.

Če je izračunani potrební odmerek manjši od 400 mg, mora uporabnik nepotrebno količino v mg odstraniti iz povsem rekonstituirane raztopine 1 mg/ml ali nastaviti infuzijsko črpalko na potrebno količino zdravila v ml.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba s cepivom za rumeno mrzlico in z živimi virusnimi in bakterijskimi cepivi (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posledica zdravljenja s tiotepo s priporočenim odmerkom in režimom odmerjanja je močna mielosupresija pri vseh bolnikih. Razvijejo se lahko huda granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ali kombinacija teh. Med zdravljenjem in do okrevanja je treba izvajati pogoste preglede celotne krvne slike, vključno z diferencialno sliko belih krvnih celic in številom trombocitov. Kadar so prisotne zdravstvene indikacije, je treba nuditi trombocitno in eritrocitno podporo ter uporabiti rastne faktorje, kot je granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor). Med zdravljenjem s tiotepo in najmanj 30 dni po presaditvi je treba dnevno preverjati sliko belih krvnih celic in število trombocitov.

Preventivna ali empirična uporaba zdravil proti okužbam (bakterijskim, glivičnim, virusnim) je priporočljiva za preprečevanje in obvladovanje okužb v obdobju nevtropenije.

Uporabe tiotepe pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Ker se tiotepa predvsem presnavlja v jetrih, je potrebna previdnost, ko se tiotepa uporablja pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro jetrne funkcije, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri zdravljenju takšnih bolnikov se zaradi zgodnjega odkrivanja hepatotoksičnosti priporoča redno spremljanje transaminaze, alkalne fosfataze in bilirubina v serumu po presaditvi.

Bolniki, ki so prejeli predhodno zdravljenje z obsevanjem, daljše ali enako trem ciklom kemoterapije, ali predhodno presaditev matičnih celic, so lahko bolj izpostavljeni venookluzivni bolezni jeter (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo srčnih bolezni, pri bolnikih, ki prejemajo tiotepo, pa je treba redno spremljati delovanje srca.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo ledvičnih bolezni, med zdravljenjem s tiotepo pa je treba redno spremljati delovanje ledvic.

Tiotepa lahko povzroči pljučno toksičnost, kar lahko prispeva k učinkom drugih citotoksičnih snovi (busulfana, fludarabina in ciklofosfamida) (glejte poglavje 4.8).

Predhodno obsevanje možganov ali kraniospinalnega predela lahko pripomore k hudim toksičnim učinkom (npr. encefalopatiji).

Bolnika je treba obvestiti, da s tiotepo, znano karcinogeno snovjo pri ljudeh, obstaja povečano tveganje sekundarnega malignega obolenja.

Sočasna uporaba z živimi atenuiranimi cepivi (razen cepivi za rumeno mrzlico), fenitoinom in fosfenitoinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Tiotepe se ne sme uporabljati hkrati s ciklofosfamidom, ko sta obe zdravili prisotni v istem pripravljalnem zdravljenju. Zdravilo TEPADINA je treba odmeriti po zaključku infundiranja ciklofosfamida (glejte poglavje 4.5).

Med sočasno uporabo tiotepe in zaviralcev CYP2B6 ali CYP3A4 je treba bolnike pozorno klinično spremljati (glejte poglavje 4.5).

Kot večina alkilirajočih učinkovin lahko tiotepa zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Moški bolniki naj poskrbijo za shranjevanje sperme z zamrznitvijo pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in leto dni po prenehanju zdravljenja pa naj ne spočnejo otroka (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo TEPADINA 400 mg vsebuje 1418 mg (61,6 mmol) natrija na vrečo, kar je enako 70,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g..

Zdravilo TEPADINA 200 mg vsebuje 709 mg (30,8 mmol) natrija na vrečo, kar je enako 35,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g..

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebne interakcije s tiotepo

Živa virusna in bakterijska cepiva se ne smejo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo za zaviranje imunske odzivnosti. Preteči morajo najmanj trije meseci med prenehanjem zdravljenja in cepljenjem.

Zdi se, da se tiotepa presnavlja preko CYP2B6 in CYP3A4. Sočasna uporaba z zaviralci CYP2B6 (na primer klopidogrelom in tiklopidinom) ali CYP3A4 (na primer azolni antimikotiki, makrolidi, kot so eritromicin, klaritromicin, telitromicin, ter zaviralci proteaz) lahko zviša koncentracijo tiotepe v plazmi in potencialno zniža koncentracije aktivnega presnovka tetraetilenpentamina (TEPA). Sočasna uporaba induktorjev citokroma P450 (kot so rifampicin, karbamazepin, fenobarbital) lahko zveča presnovo tiotepe, kar privede do zvišane koncentracije aktivnega presnovka v plazmi. Zato je treba bolnike pozorno klinično spremljati med sočasno uporabo tiotepe in teh zdravil.

Tiotepa je šibak zaviralec CYP2B6 in lahko zato v plazmi potencialno zviša koncentracije snovi, ki se presnavljajo s CYP2B6, kot so ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz in ciklofosfamid. CYP2B6 katalizira presnovno pretvorbo ciklofosfamida v njegovo aktivno obliko 4-hidroksi ciklofosfamid (4-OHCP) in sočasna uporaba tiotepe lahko zato privede do zmanjšanih koncentracij aktivnega 4-OHCP. Zato je treba bolnike med sočasno uporabo tiotepe in teh zdravil klinično nadzorovati.

Kontraindicirana sočasna uporaba

Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje generalizirane, s cepivom sprožene bolezni s smrtnim izidom.

Na splošno se živa virusna in bakterijska cepiva ne smejo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo za zaviranje imunske odzivnosti. Preteči morajo najmanj trije meseci med prenehanjem zdravljenja in cepljenjem.

Sočasna uporaba ni priporočena

Živa atenuirana cepiva (razen cepiva proti rumeni mrzlici): tveganje sistemske, lahko tudi smrtno nevarne bolezni. Tveganje je večje pri osebah, ki so že imunsko oslabljeni zaradi osnovne bolezni.

Kjer je mogoče, se uporabi inaktivirano virusno cepivo (poliomielitis).

Fenitoin: tveganje poslabšanja konvulzij zaradi slabše absorpcije fenitoina s citotoksičnim zdravilom ali tveganje povečane toksičnosti in izgube učinkovitosti citotoksičnega zdravila zaradi povečane jetrne presnove s fenitoinom.

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

Ciklosporin, takrolimus: čezmerna imunosupresija s tveganjem limfoproliferacije.

Alkilirajoči citostatiki, vključno s tiotepo, zavirajo plazemsko psevdoholinesterazo za 35 do 70 %. Delovanje sukcinilholina je mogoče podaljšati za 5 do 15 minut.

Tiotepa se ne sme uporabljati hkrati s ciklofosfamidom, če sta obe zdravili prisotni v istem pripravljalnem zdravljenju. Zdravilo TEPADINA je treba odmeriti po zaključku infundiranja ciklofosfamida.

Sočasna uporaba tiotepe in drugih mielosupresivnih ali mielotoksičnih učinkovin (tj. ciklofosamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) lahko poveča tveganje neželenih hematoloških učinkov zaradi prekrivajočih se profilov toksičnosti teh zdravil.

Interakcije, skupne vsem citotoksičnim učinkovinam

Zaradi povečanega tveganja za trombozo v primeru malignosti je antikoagulacijsko zdravljenje pogosto. Visoka intraindividualna variabilnost stanja koagulacije med malignostjo in potencialna interakcija med peroralnimi antikoagulantami in kemoterapijo proti raku zahtevata povečanje pogostosti spremljanja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), če se bolnik zdravi z peroralnimi antikoagulantami.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem, pred vsakim zdravljenjem pa je treba opraviti test nosečnosti.

Moški bolniki med zdravljenjem in leto dni po zdravljenju ne smejo spočeti otrok (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi tiotepe med nosečnostjo. Predklinične študije so pokazale, da tiotepa, kot večina alkilirajočih učinkovin, povzroča smrt zarodka in plodu in ima teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Zato je tiotepa kontraindicirana med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se tiotepa izloča v materino mleko. Zaradi farmakoloških lastnosti in potencialne toksičnosti za dojene novorojenčke/otroke je dojenje kontraindicirano med zdravljenjem s tiotepo.

Plodnost

Kot večina alkilirajočih učinkovin lahko tiotepa zmanjša plodnost pri moških in ženskah.

Moški bolniki lahko pred začetkom zdravljenja uporabijo storitev kriokonzervacije sperme. (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TEPADINA ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zelo verjetno je, da lahko nekateri neželeni učinki tiotepe, kot so omotica, glavobol in zamegljen vid, vplivajo na te funkcije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost tiotepe je bila preverjena s pregledom neželenih učinkov, o katerih so poročali v objavljenih podatkih iz kliničnih študij. V teh študijah je 6.588 odraslih bolnikov in 902 pediatrična bolnika prejelo tiotepo kot pripravljeno zdravljenje pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Hude toksičnosti v povezavi s hematološkim, jetrnim in dihalnim sistemom so bile pričakovane posledice režima pripravljalnega zdravljenja in procesa presaditve. Posledice zajemajo okužbo in reakcija presadka proti gostitelju (GVHD - Graft-versus host disease), ki sta bili, čeprav ne neposredno povezani, glavna vzroka obolevnosti in umrljivosti, zlasti pri alogenski PKMC. Najpogostejše neželene reakcije pri različnih pripravljalnih zdravljenjih, vključno s tiotepo, o katerih so poročali, so: okužbe, citopenija, akutna GvHD in kronična GvHD, bolezni prebavil, hemoragični cistitis in vnetje sluznice.

Levkoencefalopatija

Primeri levkoencefalopatije po zdravljenju s tiotepo so bili opaženi pri odraslih in otrocih, ki so v preteklosti prejeli več kemoterapij, vključno z metotreksatom in radioterapijo. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom.

Seznam neželenih učinkov

Odrasli

Neželeni učinki, ki so vsaj potencialno povezani s pripravljanim zdravljenjem, ki vključuje tiotepo, in o katerih so poročali pri odraslih bolnikih o več kot le o posameznem primeru, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	povečana občutljivost na okužbo sepsa		sindrom toksičnega šoka	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		z zdravljenjem povezana sekundarna malignost		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija trombocitopenija febrilna nevtropenija anemija pancitopenija granulocitopenija			
Bolezni imunskega sistema	akutna reakcija presadka proti gostitelju kronična reakcija presadka proti gostitelju	preobčutljivost		
Bolezni endokrinega sistema		hipopituitarizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija zmanjšan apetit hiperglikemija			
Psihiatrične motnje	stanje zmedenosti duševne motnje	anksioznost	delirij živčnost halucinacije vznemirjenost	
Bolezni živčevja	omotica glavobol zamegljen vid encefalopatija konvulzije parestezija	intrakranialna anevrizma ekstrapiramidalna motnja kognitivna motnja možganska krvavitev		Levkoencefalopatija

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Očesne bolezni	konjunktivitis	katarakta		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	motnje sluha ototoksičnost tinitus			
Srčne bolezni	aritmija	tahikardija odpoved srca	kardiomiopatija miokarditis	
Žilne bolezni	limfedem hipertenzija	krvavitev embolija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	sindrom idiopatske pljučnice epistaksa	pljučni edem kašelj pljučnica	hipoksija	
Bolezni prebavil	navzea stomatitis ezofagitis bruhanje driska dispepsija abdominalne bolečine enteritis kolitis	zaprtost predrtje črevesja ileus	razjeda prebavil	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	venookluzivna bolezen jeter hepatomegalija zlatenica			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj srbečica alopecija	eritem	motnja pigmentacije eritrodermična psoriaza	Hude toksične reakcije kože, vključno s primeri Stevens- Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu mialgija artralgija			
Bolezni sečil	hemoragični cistitis	dizurija oligurija odpoved ledvic cistitis hematurija		
Motnje reprodukcije in dojk	azoospermija amenoreja vaginalna krvavitev	menopavzalni simptomi neplodnost pri ženskah neplodnost pri moških		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija astenija mrazenje	odpoved več organov bolečine		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
	generalizirani edem vnetje na mestu injiciranja bolečina na mestu injiciranja vnetje sluznice			
Preiskave	zvečanje telesne mase zvečane vrednosti bilirubina v krvi zvečana vrednost transaminaz zvečane vrednosti amilaze v krvi	zvečane vrednosti kreatinina v krvi zvečane vrednosti sečnine v krvi zvečane vrednosti gama-glutamiltransferaze zvečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi zvečane vrednosti aspartat-aminotransferaze		

Pediatrična populacija

Neželeni učinki, ki so vsaj potencialno povezani s pripravljanim zdravljenjem, ki vključuje tiotepo, in o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih o več kot le o posameznem primeru, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	povečana občutljivost na okužbo sepsa	trombocitopenična purpura	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		z zdravljenjem povezana sekundarna malignost	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija febrilna nevtropenija anemija pancitopenija granulocitopenija		
Bolezni imunskega sistema	akutna reakcija presadka proti gostitelju kronična reakcija presadka proti gostitelju		
Bolezni endokrinega sistema	hipopituitarizem		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
	hipogonadizem hipotiroidizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija hiperglikemija		
Psihiatrične motnje	duševne motnje	duševne motnje zaradi splošnega zdravstvenega stanja	
Bolezni živčevja	glavobol encefalopatija konvulzije možganska krvavitev motnje spomina pareza	ataksija	Levkoencefalopatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	motnje sluha		
Srčne bolezni	zastoj srca	kardiovaskularna insuficienca odpoved srca	
Žilne bolezni	krvavitev	hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučnica	sindrom idiopatske pnevmonije pljučna krvavitev pljučni edem epistaksa hipoksija zastoj dihanja	Pljučna arterijska hipertenzija
Bolezni prebavil	navzea stomatitis bruhanje driska abdominalne bolečine	enteritis obstrukcija črevesja	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	venookluzivna bolezen jeter	odpoved jeter	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj eritem deskvamacija motnja pigmentacije		Hude toksične reakcije kože, vključno s primeri Stevens- Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zastoj rasti		
Bolezni sečil	bolezni mehurja	odpoved ledvic hemoragični cistitis	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija vnetje sluznice bolečine		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
	odpoved več organov		
Preiskave	zvečane vrednosti bilirubina v krvi zvečana vrednost transaminaz zvečana vrednost kreatinina v krvi zvečana vrednost aspartat-aminotransferaze zvečana vrednost alanin-aminotransferaze	zvečane vrednosti sečnine v krvi nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi zvečano razmerje protrombinskega časa	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem tiotepe ni. Najpomembnejša neželena učinka v primeru prevelikega odmerjanja sta mieloablacija in pancitopenija.

Za tiotepo ni znanega antidota.

Hematološki status je treba pozorno spremljati in vzpostaviti učinkovite podporne ukrepe, kadar so prisotne zdravstvene indikacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01AC01

Mehanizem delovanja

Tiotepa je večfunkcijska citotoksična snov, kemijsko in farmakološko sorodna dušikovemu iperitu. Do radiomimetičnega delovanja tiotepe naj bi prišlo zaradi sproščanja radikalov etilen imina, ki kot pri zdravljenju z obsevanjem prekine vezi DNK, npr. z alkilacijo gvanina na mestu N-7, kar prekine vez med purinsko bazo in sladkorjem ter sprosti alkiliran gvanin.

Klinična učinkovitost in varnost

Pripravljalno zdravljenje mora zagotoviti citoredukcijo in, v idealnih okoliščinah, izkoreninjenje bolezni. Toksični učinek tiotepe, odvisen od odmerka, je ablacija mozga, kar omogoča precejšnje stopnjevanje odmerka z infundiranjem avtologne PKMC. Pri alogenski PKMC mora biti pripravljeno zdravljenje zelo imunosupresivno in mieloablativno, da gostitelj ne zavrne presadka. Zaradi močnih mieloablativnih lastnosti tiotepa okrepi imunosupresijo in mieloablacijo prejemnika, zaradi česar je sprejem presadka okrepljen; to nadomesti izgubo učinka presadka proti levkemiji (učinek GvL), povezanega z GvHD. Tiotepa kot alkilirajoča učinkovina najbolj učinkovito zavira rast tumorskih celic *in vitro* z majhnim povečanjem koncentracije zdravila. Zaradi netoksičnosti izven kostnega

mozga kljub stopnjevanju odmerka, ki presega mielotoksične odmerke, se tiotepa že desetletja uporablja v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pred avtologno in alogensko PKMC. Rezultati objavljenih kliničnih študij, ki podpirajo učinkovitost tiotepe, so povzeti v nadaljevanju:

Avtologna PKMC

Hematološke bolezni

Sprejem presadka: pripravljalna zdravljenja s tiotepo so se izkazala za mieloablativna.

Preživetje brez ponovitve bolezni (DFS: Disease free survival): poročila navajajo ocenjenih 43 % pri petletnem preživetju brez ponovitve bolezni, kar potrjuje, da so pripravljalna zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovite terapevtske strategije za zdravljenje bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Ponovitev bolezni: pri vseh pripravljalnih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve po več kot enem letu v višini 60 % ali manj, kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti. Pri nekaterih ocenjenih pripravljalnih zdravljenjih so poročali tudi o stopnjah ponovitve, nižjih od 60 % (za obdobje 5 let).

Celokupno preživetje: celokupno preživetje se giblje od 29 % do 87 % za obdobje med 22 in 63 meseci.

Z režimom povezana umrljivost (RRM: regimen related mortality) in s presaditvijo povezana umrljivost (TRM: Transplant related mortality): poročali so o vrednostih RRM med 2,5 in 29 odstotki. Vrednosti TRM so med 0 in 21 % za eno leto, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri odraslih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

Čvrsti tumorji

Sprejem presadka: pripravljalna zdravljenja s tiotepo so se izkazala za mieloablativna.

Preživetje brez ponovitve bolezni: odstotki, o katerih so poročali v nadaljnjem obdobju več kot enega leta, potrjujejo, da so pripravljalna zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovita izbira za zdravljenje bolnikov s čvrstimi tumorji.

Ponovitev bolezni: pri vseh pripravljalnih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve v obdobju več kot enega leta v manj kot 60 %, kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti. V nekaterih primerih so za obdobji 5 in 6 let poročali o stopnjah ponovitve 35 oziroma 45 odstotkov.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 30 % in 87 % za obdobje med 11,7 in 87 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: Poročali so o vrednostih RRM med 0 in 2 odstotkoma. Vrednosti TRM so med 0 in 7,4 odstotki, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri odraslih bolnikih s čvrstimi tumorji.

Alogenska PKMC

Hematološke bolezni

Sprejem presadka: sprejem je bil dosežen (92 % do 100 %) pri vseh pripravljalnih zdravljenjih, o katerih so poročali, in veljalo je, da je do njega prišlo v pričakovanem času. Zato je mogoče zaključiti, da so pripravljalna zdravljenja s tiotepo mieloablativna.

GvHD (reakcija presadka proti gostitelju): vsa ocenjena pripravljalna zdravljenja so zagotovila majhen pojav akutne GvHD stopnje III-IV (med 4 in 24 %).

Preživetje brez ponovitve bolezni: Odstotki, o katerih so poročali v nadaljnjem obdobju več kot enega leta in do pet let potrjujejo, da so pripravljalna zdravljenja s tiotepo po alogenski PKMC učinkovita izbira za zdravljenje bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Ponovitev bolezni: pri vseh pripravljalnih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve v obdobju več kot enega leta v višini manj kot 40% (kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti). V nekaterih primerih so poročali tudi o stopnjah ponovitve, nižjih od 40 %, za obdobje pet in deset let.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 31 % in 81 % za obdobje med 7,3 in 120 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: poročali so o nizkih vrednostih, kar potrjuje varnost pripravljalnih zdravljenj s tiotepo za alogensko PKMC pri odraslih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

Pediatrična populacija

Avtologna PKMC

Čvrsti tumorji

Sprejem presadka: dosežen je bil pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali.

Preživetje brez ponovitve bolezni: v obdobju 36 do 57 mesecev je bilo DFS 46 in 70 % v študijah, o katerih so poročali. Ker so bili vsi bolniki zdravljeni zaradi čvrstih tumorjev z visokim tveganjem, rezultati potrjujejo, da so pripravljalna zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovite terapijske strategije za zdravljenje pediatričnih bolnikov s čvrstimi tumorji.

Ponovitev bolezni: pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali, so bile stopnje ponovitve v obdobju 12 do 57 mesecev med 33 in 57 %. Ob upoštevanju, da je pri vseh bolnikih možna ponovitev čvrstih tumorjev ali gre za čvrste tumorje s predvidenim slabim izidom, te stopnje potrjujejo učinkovitost režimov pripravljalnega zdravljenja na osnovi tiotepe.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 17 % in 84 % v obdobju med 12,3 in 99,6 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: poročali so o vrednostih RRM med 0 in 26,7 %. Vrednosti TRM so bile med 0 in 18 %, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri pediatričnih bolnikih s čvrstimi tumorji.

Alogenska PKMC

Hematološke bolezni

Sprejem presadka: dosežen je bil pri vseh ocenjenih režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, s stopnjo uspešnosti 96 do 100 odstotkov. Hematološka ozdravitev je v pričakovanem času.

Preživetje brez ponovitve bolezni: poročali so o odstotkih med 40 in 75 odstotki za obdobje več kot enega leta. Rezultati DFS potrjujejo, da so pripravljalna zdravljenja s tiotepo po alogenski PKMC učinkovite terapijske strategije za zdravljenje pediatričnih bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Ponovitev bolezni: pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali, je bila stopnja ponovitve med 15 in 44 odstotki. Ti podatki potrjujejo učinkovitost režimov pripravljalnega zdravljenja na osnovi tiotepe pri vseh hematoloških boleznih.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 50 % in 100 % v obdobju med 9,4 in 121 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: poročali so o vrednostih RRM med 0 in 2,5 %. Vrednosti TRM so bile med 0 in 30 %, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za alogensko PKMC pri pediatričnih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tiotepa se iz prebavil slabo absorbira: zaradi nestabilnosti v kislem mediju se tiotepa ne uporablja peroralno.

Porazdelitev

Tiotepa je močno lipofilna spojina. Po intravenskem dajanju koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi ustrezajo modelu z dvema predelkoma s hitro fazo porazdelitve. Volumen porazdelitve tiotepe je velik in po poročanju niha med 40,8 l/m² do 75 l/m², kar kaže na porazdelitev v vse tekočine v telesu. Navidezni volumen porazdelitve tiotepe se zdi neodvisen od uporabljenega odmerka. Nevezane frakcije na beljakovine v plazmi je 70–90 %; poročali so o nepomembni vezavi tiotepe na gama globulin in o minimalni vezavi na albumin (10–30 %).

Po intravenskem dajanju je izpostavljenost zdravilu s CSF (*colony stimulating factor*) skoraj enaka tisti, doseženi v plazmi; povprečno razmerje med AUC v CSF in plazmi za tiotepo je 0,93.

Koncentracije TEPA, prvega aktivnega metabolita tiotepe, o katerem so poročali, v CSF in plazmi so večje od koncentracij matične spojine.

Biotransformacija

Tiotepa se v jetrih hitro in v veliki meri presnovi, metabolite je v urinu mogoče zaznati v eni uri po infundiranju. Metaboliti so aktivne alkilirajoče snovi, a vloga, ki jo imajo pri protitumorski aktivnosti tiotepe, je treba še pojasniti. Tiotepa se oksidativno desulfurira prek izoencimov CYP3A4 in CYP3A citokroma P450 v poglavitni in aktivni metabolit TEPA (trietilenfosforamid). Skupna izločena količina tiotepe in njenih ugotovljenih metabolitov predstavljajo 54–100 % vse alkilirajoče aktivnosti, kar kaže na prisotnost še drugih alkilirajočih metabolitov. Med pretvorbo konjugatov GSH (*growth stimulating factor*) v konjugate N-acetilcisteina se oblikujejo GSH, cisteinilglicin in konjugati cisteina. Teh metabolitov ne najdemo v urinu, in se, če se oblikujejo, verjetno izločijo v žolč ali se kot vmesni metaboliti hitro pretvorijo v tiotepo-merkapturat.

Izločanje

Celotni očistek tiotepe je bil med 11,4 do 23,2 l/h/m². Razpolovna doba eliminacije je bila med 1,5 do 4,1 ure. Ugotovljeni metaboliti TEPA, monoklorotepa in tiotepa-merkapturat se vsi izločajo v urinu. Izločanje tiotepe in TEPA v urinu je skoraj popolno po 6 oziroma 8 urah. Povprečni urinarni izplen tiotepe in njenih presnovkov je 0,5 % za nespremenjeno zdravilo in monoklorotepo ter 11 % za TEPA in tiotepo-merkapturat.

Linearnost/Nelinearnost

Ni jasnih dokazov o zasičenosti mehanizmov presnovnega očistka pri visokih odmerkih tiotepe.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetika tiotepe v visokih odmerkih pri otrocih starih 2 do 12 let ne razlikuje od tiste, o kateri so poročali pri otrocih, ki so prejeli 75 mg/m², ali odraslih, ki so prejeli podobne odmerke.

Ledvična okvara

Vpliv na odstranjevanje tiotepe pri motnjah v delovanju ledvic ni bil ocenjen.

Jetna okvara

Vpliv na presnovo in odstranjevanje tiotepe pri motnjah v delovanju jeter ni bil ocenjen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih niso bile izvedene.

Tiotepa se je izkazala za genotoksično *in vitro* in *in vivo* ter karcinogeno pri miših in podganah. Tiotepa vpliva na plodnost in sicer pri mišjih samcih na spermatogenezo ter pri mišjih samicah na funkcije jajčnikov. Je teratogena pri miših in podganah. Uporaba tiotepe je povzročila smrt zarodka pri zajcih. Ti učinki so bili opaženi pri odmerkih, manjših od odmerkov, uporabljenih pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

Ne vsebuje pomožnih snovi.

Vehikel

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo TEPADINA je nestabilno v kislem mediju.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neaktivirana vreča

2 leta.

Po aktivaciji vreče in rekonstituciji

Z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj po aktivaciji in rekonstituciji.

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituiranega zdravila v aktivirani vreči je bila dokazana za obdobje do 48 ur, če je bila hranjena pri 2 °C –8 °C in za obdobje do 6 ure pri temperaturi 25 °C.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, so po pripravi trajanje in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo biti daljši od zgoraj navedenih pogojev, ko je zdravilo rekonstituirano v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vrečo shranjujte v aluminijastem ovoju, da jo zaščitite pred aktivacijo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

TEPADINA 200 mg

Zdravilo TEPADINA je na voljo v dvokomorni vreči, ki vsebuje 200 mg praška v prvi komori in 200 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) v drugi.

TEPADINA 400 mg

Zdravilo TEPADINA je na voljo v dvokomorni vreči, ki vsebuje 400 mg praška v prvi komori in 400 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) v drugi.

Vreča zdravila TEPADINA 200 mg in 400 mg je izdelana iz večplastnega poliolefina/stirena blok kopolimera in vsebuje tri cevke, izdelan iz enakega materiala poliolefin/stiren ter opremljena z različnimi sistemi zapiranja:

- odvojni metuljček (polipropilenski ali termoplastični elastomer);
- priključek s pokrovom, sestavljen iz Luerjevega zaklopa (silikonskega/polikarbonatnega) in kapičnega priključka (polipropilenskega);
- slepi priključek, ki se uporablja samo pri proizvodnji (liofilizacija) in ki je izdelan iz polipropilena s klorobutilno liofilizacijsko zaporko in zatesnjen z aluminijastimi dvižnimi tesnili.

Vsaka vreča je pakirana v aluminijastem ovoju.

Velikost pakiranja je 1 vreča.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava zdravila TEPADINA

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Pri vseh prenosih morate strogo upoštevati aseptične pogoje in po možnosti uporabiti zaščitno komoro z navpičnim laminarnim tokom zraka.

Kot pri drugih citotoksičnih učinkovinah morate biti pri ravnanju z zdravilom TEPADINA in pripravi raztopin zdravila TEPADINA previdni, da se izognete nenamernim stikom s kožo ali sluznico. Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo.

Aktivacija in rekonstitucija

Zdravilo TEPADINA v vreči je treba rekonstituirati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Končno rekonstituirano raztopino dobimo po odprtju odlepne tesnila dvokomorne vreče in mešanju vsebine (prašek in vehikel), ko se prašek povsem raztopi.

Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1 ml raztopine 1 mg tiotepe. Uporabimo lahko le brezbarvno raztopino brez delcev.

Prilagoditev odmerka, izračunanega glede na odmerjanje (poglavje 4.2)

TEPADINA 200 mg

Ustrezní odmerek za uporabo dobimo tako da ga prilagodimo z odvzemanjem ali dodajanjem raztopine, kot sledi:

- *odvzemanje (če je potrební odmerek manjši od 200 mg):*
po potrebi z graduirano brizgo odzemetite ustrezno količino rekonstituirane raztopine (1 mg/ml) skozi odprtino z Luerjevim zaklopom (5. korak Navodil za pripravo v Navodilu za uporabo) ali pa na infuzijski črpalki nastavite količino zdravila v ml, ki bo uporabljeno;
- *dodajanje (če je potrební odmerek večji od 200 mg):*
skozi namensko odprtino z Luerjevim zaklopom je treba v vrečo za infundiranje zdravila TEPADINA 200 mg dodati ustrezno količino rekonstituirane raztopine iz 15-mg ali 100-mg vial zdravila TEPADINA (10 mg/ml) (5. korak Navodil za pripravo v Navodilu za uporabo)

TEPADINA 400 mg

Ustrezní odmerek za uporabo dobimo tako da ga prilagodimo z odvzemanjem ali dodajanjem raztopine, kot sledi:

- *odvzemanje (če je potrební odmerek manjši od 400 mg):*
po potrebi z graduirano brizgo odzemetite ustrezno količino rekonstituirane raztopine (1 mg/ml) skozi odprtino z Luerjevim zaklopom (5. korak Navodil za pripravo v Navodilu za uporabo) ali pa na infuzijski črpalki nastavite količino zdravila v ml, ki bo uporabljeno;
- *dodajanje (če je potrební odmerek večji od 400 mg):*
skozi namensko odprtino z Luerjevim zaklopom je treba v vrečo za infundiranje zdravila TEPADINA 400 mg dodati ustrezno količino rekonstituirane raztopine iz 15-mg ali 100-mg vial zdravila TEPADINA (10 mg/ml) (5. korak Navodil za pripravo v Navodilu za uporabo)

Uporaba

Raztopino za infundiranje zdravila TEPADINA je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev. Raztopine, ki vsebujejo oborino, zavrzite.

Pred in po vsakem infundiranju je treba stalni kateter izprati s približno 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Raztopino za infundiranje bolnikom je treba odmeriti s pomočjo infuzijskega kompleta, opremljenega z linijskim filtrom, velikosti 0,2 µm. Filtriranje ne spremeni učinkovitosti raztopine.

Odstranjevanje

Zdravilo TEPADINA je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. marec 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 17. november 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca , odgovorn za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
tiotepa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 15 mg tiotepe. Po rekonstituciji z 1,5 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
intravenska uporaba, po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite v 8 urah, če je zdravilo shranjeno v hladilniku.

Po redčenju uporabite v 24 urah, če je zdravilo shranjeno v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/622/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

TEPADINA 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

TEPADINA 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
tiotepa
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

15 mg

6. DRUGI PODATKI

ADIENNE S.r.l. S.U.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
tiotepa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg tiotepe. Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
intravenska uporaba, po rekonstituciji in redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite v 8 urah, če je zdravilo shranjeno v hladilniku.

Po redčenju uporabite v 24 urah, če je zdravilo shranjeno v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/622/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

TEPADINA 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

TEPADINA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
tiotepa
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

ADIENNE S.r.l. S.U.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 200 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vreča vsebuje 200 mg tiotepe

Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1 ml raztopine 1 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vehikel: natrijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Ena vreča vsebuje 200 mg tiotepe in 200 ml vehikla

1 vreča

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po rekonstituciji.

Aktivirajte tesnilo in narahlo premešajte prašek in vehikel.

Pred uporabo preberite Navodilo za uporabo za nadaljnja navodila in priporočeno odmerjanje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po aktivaciji vreče in rekonstituciji: Dodatne informacije so v Navodilu za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.
Vrečo shranjujte v aluminijastem ovoju, da jo zaščitite pred aktivacijo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/622/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

TEPADINA 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Aluminijast ovoj

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 200 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje tiotepe

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vreča vsebuje 200 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1 ml raztopine 1 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vehikel: natrijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Ena vreča vsebuje 200 mg tiotepe in 200 ml vehikla

1 vreča

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po rekonstituciji.

Aktivirajte tesnilo in narahlo premešajte prašek in vehikel.

Pred uporabo preberite Navodilo za uporabo za nadaljnja navodila in priporočeno odmerjanje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po aktivaciji vreče in rekonstituciji: Dodatne informacije so v Navodilu za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.
Vrečo shranjujte v aluminijastem ovoju, da jo zaščitite pred aktivacijo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/622/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na notranji vreči

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 200 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
tiotepa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vreča vsebuje 200 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1 ml raztopine 1 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vehikel: natrijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Ena vreča vsebuje 200 mg tiotepe in 200 ml vehikla

1 vreča

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po rekonstituciji.

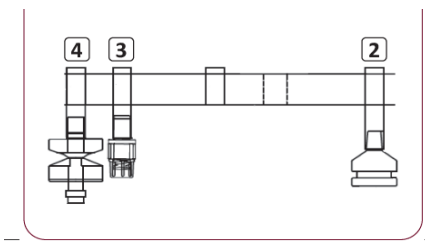
Aktivirajte tesnilo in narahlo premešajte prašek in vehikel.

Pred uporabo preberite Navodilo za uporabo za nadaljnja navodila in priporočeno odmerjanje.

2 – slepa cevka (te NIKOLI ne uporabite)

3 – odprtina z Luerjevim zaklopo (za prilagajanje odmerka in infundiranje zdravila)

4 – odvojni metuljček (za infundiranje zdravila)



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po aktivaciji vreče in rekonstituciji: Dodatne informacije so v Navodilu za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.
Vrečo shranjujte v aluminijastem ovoju, da jo zaščitite pred aktivacijo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/622/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 400 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vreča vsebuje 400 mg tiotepe

Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1ml raztopine 1 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vehikel: natrijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte so navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Ena vreča vsebuje 400 mg tiotepe in 400 ml vehikla

1 vreča

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po rekonstituciji.

Aktivirajte tesnilo in narahlo premešajte prašek in vehikel.

Pred uporabo preberite Navodilo za uporabo za nadaljnja navodila in priporočeno odmerjanje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po aktivaciji vreče in rekonstituciji: Dodatne informacije so v Navodilu za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.
Vrečo shranjujte v aluminijastem ovoju, da jo zaščitite pred aktivacijo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/622/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

TEPADINA 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Aluminijast ovoj

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 400 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje tiotepa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vreča vsebuje 400 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1ml raztopine 1 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vehikel: natrijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte so navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Ena vreča vsebuje 400 mg tiotepe in 400 ml vehikla

1 vreča

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po rekonstituciji.

Aktivirajte tesnilo in narahlo premešajte prašek in vehikel.

Pred uporabo preberite Navodilo za uporabo za nadaljnja navodila in priporočeno odmerjanje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po aktivaciji vreče in rekonstituciji: Dodatne informacije so v Navodilu za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.
Vrečo shranjujte v aluminijastem ovoju, da jo zaščitite pred aktivacijo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/622/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na notranji vreči

1. IME ZDRAVILA

TEPADINA 400 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje tiotepa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vreča vsebuje 400 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1ml raztopine 1 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vehikel: natrijev klorid in voda za injekcije.

Za več informacij glejte so navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Ena vreča vsebuje 400 mg tiotepe in 400 ml vehikla

1 vreča

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po rekonstituciji.

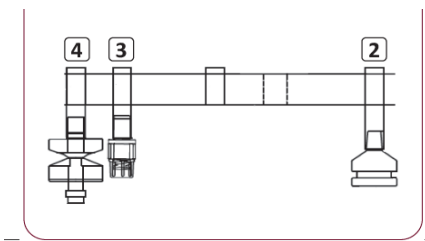
Aktivirajte tesnilo in narahlo premešajte prašek in vehikel.

Pred uporabo preberite Navodilo za uporabo za nadaljnja navodila in priporočeno odmerjanje.

2 – slepa cevka (te NIKOLI ne uporabite)

3 – odprtina z Luerjevim zaklopo (za prilagajanje odmerka in infundiranje zdravila)

4 – odvojni metuljček (za infundiranje zdravila)



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po aktivaciji vreče in rekonstituciji: Dodatne informacije so v Navodilu za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2°C–8°C). Ne zamrzujte.
Vrečo shranjujte v aluminijastem ovoju, da jo zaščitite pred aktivacijo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/622/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodila za uporabo

TEPADINA 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje tiotepa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TEPADINA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TEPADINA
3. Kako uporabljati zdravilo TEPADINA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TEPADINA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TEPADINA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo TEPADINA vsebuje učinkovino tiotepa, ki spada v skupino zdravil, imenovanih alkilirajoče učinkovine.

Z zdravilom TEPADINA bolnike pripravljamo na presaditev kostnega mozga. Zdravilo uniči celice kostnega mozga. To omogoči presaditev novih celic kostnega mozga (krvotvornih matičnih celic), ki v telesu omogočijo nastajanje zdravih krvnih celic.

Zdravilo TEPADINA se uporablja pri odraslih, otrocih in mladostnikih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TEPADINA

Ne uporabljajte zdravila TEPADINA

- če ste alergični na tiotepo,
- če ste noseči ali menite, da ste,
- če dojite,
- če prejimate cepivo za rumeno mrzlico, cepiva z živimi virusi in bakterijska cepiva.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če imate:

- jetrne ali ledvične težave;
- težave s srcem ali pljuči;
- napade (epileptične napade) ali ste jih imeli v preteklosti (če ste jih zdravili s s fenitoinom ali fosfenitoinom).

Ker zdravilo TEPADINA uničuje celice kostnega mozga, ki so odgovorne za proizvodnjo krvnih celic, bo med zdravljenjem treba opravljati redne krvne preiskave, kjer bodo preverili število krvnih celic.

Za preprečevanje in obvladovanje okužb boste dobili zdravila proti okužbam.

Zdravilo TEPADINA lahko v prihodnosti povzroči drugo vrsto raka. Vaš zdravnik vam bo svetoval glede tega tveganja.

Druga zdravila in zdravilo TEPADINA

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Obvestite svojega zdravnika, če ste noseči ali menite, da ste, preden prejmete zdravilo TEPADINA. Zdravila TEPADINA ne smete uporabljati med nosečnostjo.

Ženske in moški, ki uporabljajo zdravilo TEPADINA, morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovite metode kontracepcije. Moški med zdravljenjem z zdravilom TEPADINA in leto dni po zdravljenju ne smejo spočeti otrok.

Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov ženske med zdravljenjem z zdravilom TEPADINA ne smejo dojiti.

Zdravilo TEPADINA lahko zmanjša plodnost moških in žensk. Moški bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo glede shranjevanja sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zelo verjetno je, da lahko nekateri neželeni učinki tiotepe, kot so omotica, glavobol in zamegljen vid, vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če čutite vpliv zdravila, ne vozite oziroma upravljajte strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo TEPADINA

Zdravnik bo izračunal odmerek glede na vašo telesno površino ali telesno maso in vašo bolezen.

Kako se zdravilo TEPADINA uporablja

Zdravilo TEPADINA vam bo dal usposobljen zdravstveni delavec, in sicer v obliki intravenske infuzije (kapalne infuzije v veno) po razredčenju posamezne viala. Vsako infundiranje traja 2 do 4 ure.

Pogostost uporabe

Infuzijo boste prejeli vsakih 12 ali 24 ur. Zdravljenje lahko traja do 5 dni. Pogostost uporabe in trajanje zdravljenja sta odvisna od vaše bolezni.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo TEPADINA neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj resni neželeni učinki zdravljenja z zdravilom TEPADINA ali postopka presaditve lahko vključujejo:

- zmanjšanje števila krvnih celic v obtoku (pričakovan učinek zdravila, ki vas pripravi na transplantacijsko infuzijo)
- okužbo
- jetrne bolezni, vključno z blokado jetrne vene
- presadek napade vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju)
- zapleti pri dihanju

Zdravnik bo redno nadziral vašo krvno sliko in jetrne encime za odkrivanje in obvladovanje teh učinkov.

Neželjeni učinki zdravila TEPADINA se lahko pojavijo z določeno pogostnostjo, in sicer:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povečana občutljivost za okužbo
- vnetje celega telesa (sepsa)
- zmanjšano število belih krvnih celic, trombocitov in rdečih krvnih celic (anemija)
- presajena celica napade vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju)
- omotica, glavobol, zamegljen vid
- nenadzorovano tresenje telesa (konvulzija)
- občutek ščemenja, pikajoč občutek ali odrevenelost (parestezija)
- delna izguba gibanja
- zastoj srca
- slabost, bruhanje, driska
- vnetje ustne sluznice (mukozitis)
- vzdražen želodec, požiralnik, črevesje
- vnetje kolona
- anoreksija, zmanjšan apetit
- visoka raven glukoze v krvi
- kožni izpuščaji, srbenje, lupljenje kože
- motnje v barvi kože (ne zamenjajte z zlatenico – glejte spodaj)
- rdečina kože (eritem)
- izpadanje las
- bolečine v hrbtu in trebuhu, bolečine
- bolečine v mišicah in sklepih
- nenormalna električna aktivnost srca (aritmija)
- vnetje pljučnega tkiva
- povečana jetra
- spremenjene funkcije organov
- blokada jetrne vene (venookluzivna bolezen jeter, VOD)
- porumenitev kože in oči (zlatenica)
- motnje sluha
- limfatična obstrukcija
- zvišan krvni tlak
- zvišana raven jetrnih, ledvičnih in prebavnih encimov
- nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi
- zvečanje telesne mase
- vročina, splošna šibkost, mraženje
- krvavitev
- krvavitev iz nosu
- zatekanje telesa zaradi zastajanja tekočine (edem)
- bolečina ali vnetje na mestu injiciranja
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis)
- zmanjšano število spermijev
- nožnična krvavitev
- odsotnost menstruacije (amenoreja)
- izguba spomina
- zaostajanje v rasti in pridobivanju telesne mase
- motnje delovanja mehurja
- nezadostno proizvodnjo testosterona
- nezadostno nastajanje ščitničnega hormona
- zmanjšanja aktivnost hipofize
- stanje zmedenosti

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba, zmedenost
- nenormalno nabrekanje navzven ene od arterij v možganih (intrakranialna anevrizma)
- zvišan kreatinin
- alergijske reakcije
- okluzija krvne žile (embolija)
- motnje srčnega ritma
- srčno popuščanje
- kardiovaskularno popuščanje
- pomanjkanje kisika
- nabiranje tekočine v pljučih (pljučni edem)
- krvavitev v pljučih
- zastoj dihanja
- kri v urinu (hematurija) in zmerna ledvična insuficienca
- vnetje sečnega mehurja
- bolečine pri uriniranju in manjša količina izločenega urina (dizurija in oligurija)
- večja količina dušikovih sestavin v krvi (zvišanje dušika sečnine v krvi – BUN)
- katarakta
- okvarjeno delovanje jeter
- možganska krvavitev
- kašelj
- zaprtost in želodčne motnje
- obstrukcija črevesja
- predrtnje želodca
- spremembe mišičnega tonusa
- hudo pomanjkanje koordinacije mišičnih gibov
- modrice zaradi nizkega števila trombocitov
- menopavzalni simptomi
- rak (sekundarna primarna malignost)
- nenormalno delovanje možganov
- neplodnost moških in žensk

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje in luščenje kože (eritodermična psoriza)
- delirij, živčnost, halucinacije, vznemirjenost
- razjeda prebavil
- vnetje srčnega mišičnega tkiva (miokarditis)
- nenormalno stanje srca (kardiomiopatija)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zvišan krvni tlak v arterijah (krvnih žilah) v pljučih (pljučna arterijska hipertenzija)
- huda poškodba kože (npr. hude razjede, mehurji itd.), ki lahko vključuje celotno površino telesa in je lahko celo življenjsko nevarna
- poškodba dela možganov (ti. bela možganovina), ki je lahko celo življenjsko nevarna (levkoencefalopatija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TEPADINA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali, poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji je zdravilo stabilno 8 ur, če je shranjeno pri temperaturi 2 °C–8 °C.

Po redčenju je zdravilo stabilno 24 ur, če je shranjeno pri temperaturi 2 °C–8 °C, in 4 ure, če je shranjeno pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TEPADINA

- Učinkovina je tiotepa. Ena viala vsebuje 15 mg tiotepe. Po rekonstituciji en ml vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).
- Zdravilo TEPADINA ne vsebuje pomožnih snovi.

Izgled zdravila TEPADINA in vsebina pakiranja

Zdravilo TEPADINA je bel kristalinični prašek, na voljo v stekleni viali, ki vsebuje 15 mg tiotepe. Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

NAVODILO ZA PRIPRAVO

TEPADINA 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Tiotepa

Pred pripravo in uporabo zdravila TEPADINA preberite to navodilo.

1. PREDSTAVITEV

Zdravilo TEPADINA je na voljo kot 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. Zdravilo TEPADINA je treba pred uporabo rekonstituirati in razredčiti.

2. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE IN RAVNANJE Z ZDRAVILOM

Splošno

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Pri vseh prenosih morate strogo upoštevati aseptične pogoje in po možnosti uporabiti zaščitno komoro z navpičnim laminarnim tokom zraka.

Kot pri drugih citotoksičnih učinkovinah morate biti pri ravnanju z zdravilom TEPADINA in pripravi raztopin zdravila TEPADINA previdni, da se izognete nenamernim stikom s kožo ali sluznico. Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo.

Izračun odmerka zdravila TEPADINA

Zdravilo TEPADINA se uporablja v različnih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pri bolnikih pred konvencionalno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) za hematološke bolezni ali čvrste tumorje.

O odmerjanju zdravila TEPADINA se določi pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na vrsto PKMC (avtologna ali alogenska) in bolezen.

Odmerjanje pri odraslih

AVTOLOGNA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 2 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK DOJK

Priporočeni odmerek je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 3 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK JAJČNIKOV

Priporočeni odmerek je 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 500 mg/m² (13,51 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GERMINALNI TUMORJI

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek pri limfomu je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 185 mg/m² (5 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih

AVTOLOGNA PKMC

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 150 mg/m² na dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

Priporočeni odmerek je od 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, ki se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je od 200 mg/m² na dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

REFRAKTARNA CITOPENIJA

Priporočeni odmerek je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje tri zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GENETSKE BOLEZNI

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Rekonstitucija

Zdravilo TEPADINA se rekonstituira z 1,5 ml sterilne vode za injekcije

S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemet 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

Injicirajte vsebino brizge v vialo skozi gumijasti zamašek.

Odstranite brizgo in iglo ter ročno premešajte, tako da vialo večkrat obrnete.

Uporabijo se lahko le brezbarvne raztopine, brez vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine so lahko občasno opalescentne, vendar jih lahko kljub temu uporabite.

Nadaljnje redčenje v infuzijski vreči

Rekonstituirana raztopina je hipotonična in jo je treba pred uporabo nadalje razredčiti z dodajanjem 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (če je predpisan odmerek večji od 500 mg, uporabite 1000 ml) ali z ustrežno količino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da dosežeto končno koncentracijo zdravila TEPADINA med 0,5 in 1 mg/ml.

Uporaba

Raztopino za infundiranje zdravila TEPADINA je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev. Raztopine, ki vsebujejo oborino, zavržite.

Raztopino za infundiranje bolnikom je treba odmeriti s pomočjo infuzijskega kompleta, opremljenega z linijskim filtrom, velikosti 0,2 µm. Filtriranje ne spremeni učinkovitosti raztopine.

Zdravilo TEPADINA se daje aseptično kot 2- do 4-urna infuzija pri sobni temperaturi (okrog 25 °C) in pod običajnimi svetlobnimi pogoji.

Pred in po vsakem infundiranju je treba stalni kateter izprati s približno 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Odstranjevanje

Zdravilo TEPADINA je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

TEPADINA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje tiotepa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TEPADINA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TEPADINA
3. Kako uporabljati zdravilo TEPADINA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TEPADINA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TEPADINA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo TEPADINA vsebuje učinkovino tiotepa, ki spada v skupino zdravil, imenovanih alkilirajoče učinkovine.

Z zdravilom TEPADINA bolnike pripravljamo na presaditev kostnega mozga. Zdravilo uniči celice kostnega mozga. To omogoči presaditev novih celic kostnega mozga (krvotvornih matičnih celic), ki v telesu omogočijo nastajanje zdravih krvnih celic.

Zdravilo TEPADINA se uporablja pri odraslih, otrocih in mladostnikih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TEPADINA

Ne uporabljajte zdravila TEPADINA

- če ste alergični na tiotepo,
- če ste noseči ali menite, da ste,
- če dojite,
- če prejimate cepivo za rumeno mrzlico, cepiva z živimi virusi in bakterijska cepiva.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če imate:

- jetrne ali ledvične težave;
- težave s srcem ali pljuči;
- napade (epileptične napade) ali ste jih imeli v preteklosti (če ste jih zdravili s fenitoinom ali fosfenitoinom).

Ker zdravilo TEPADINA uničuje celice kostnega mozga, ki so odgovorne za proizvodnjo krvnih celic, bo med zdravljenjem treba opravljati redne krvne preiskave, kjer bodo preverili število krvnih celic.

Za preprečevanje in obvladovanje okužb boste dobili zdravila proti okužbam.

Zdravilo TEPADINA lahko v prihodnosti povzroči drugo vrsto raka. Vaš zdravnik vam bo svetoval glede tega tveganja.

Druga zdravila in zdravilo TEPADINA

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Obvestite svojega zdravnika, če ste noseči ali menite, da ste, preden prejmete zdravilo TEPADINA. Zdravila TEPADINA ne smete uporabljati med nosečnostjo.

Ženske in moški, ki uporabljajo zdravilo TEPADINA, morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovite metode kontracepcije. Moški med zdravljenjem z zdravilom TEPADINA in leto dni po zdravljenju ne smejo spočeti otrok.

Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov ženske med zdravljenjem z zdravilom TEPADINA ne smejo dojiti.

Zdravilo TEPADINA lahko zmanjša plodnost moških in žensk. Moški bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo glede shranjevanja sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zelo verjetno je, da lahko nekateri neželeni učinki tiotepe, kot so omotica, glavobol in zamegljen vid, vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če čutite vpliv zdravila, ne vozite oziroma ne upravljajte strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo TEPADINA

Zdravnik bo izračunal odmerek glede na vašo telesno površino ali telesno maso in vašo bolezen.

Kako se zdravilo TEPADINA uporablja

Zdravilo TEPADINA vam bo dal usposobljen zdravstveni delavec, in sicer v obliki intravenske infuzije (kapalne infuzije v veno) po razredčenju posamezne viala. Vsako infundiranje traja 2 do 4 ure.

Pogostost uporabe

Infuzijo boste prejeli vsakih 12 ali 24 ur. Zdravljenje lahko traja do 5 dni. Pogostost uporabe in trajanje zdravljenja sta odvisna od vaše bolezni.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo TEPADINA neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj resni neželeni učinki zdravljenja z zdravilom TEPADINA ali postopka presaditve lahko vključujejo:

- zmanjšanje števila krvnih celic v obtoku (pričakovan učinek zdravila, ki vas pripravi na transplantacijsko infuzijo)
- okužbo
- jetrne bolezni, vključno z blokado jetrne vene
- presadek napade vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju)
- zapleti pri dihanju

Zdravnik bo redno nadziral vašo krvno sliko in jetrne encime za odkrivanje in obvladovanje teh učinkov.

Neželeni učinki zdravila TEPADINA se lahko pojavijo z določeno pogostnostjo, in sicer:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povečana občutljivost za okužbo
- vnetje celega telesa (sepsa)
- zmanjšano število belih krvnih celic, trombocitov in rdečih krvnih celic (anemija)
- presajena celica napade vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju)
- omotica, glavobol, zamegljen vid
- nenadzorovano tresenje telesa (konvulzija)
- občutek ščemenja, pikajoč občutek ali odrevenelost (parestezija)
- delna izguba gibanja
- zastoj srca
- slabost, bruhanje, driska
- vnetje ustne sluznice (mukozitis)
- vzdražen želodec, požiralnik, črevesje
- vnetje kolona
- anoreksija, zmanjšan apetit
- visoka raven glukoze v krvi
- kožni izpuščaji, srbenje, lupljenje kože
- motnje v barvi kože (ne zamenjajte z zlatenico – glejte spodaj)
- rdečina kože (eritem)
- izpadanje las
- bolečine v hrbtu in trebuhu, bolečine
- bolečine v mišicah in sklepih
- nenormalna električna aktivnost srca (aritmija)
- vnetje pljučnega tkiva
- povečana jetra
- spremenjene funkcije organov
- blokada jetrne vene (venookluzivna bolezen jeter, VOD)
- porumenitev kože in oči (zlatenica)
- motnje sluha
- limfatična obstrukcija
- zvišan krvni tlak
- zvišana raven jetrnih, ledvičnih in prebavnih encimov
- nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi
- zvečanje telesne mase
- vročina, splošna šibkost, mrazenje
- krvavitev
- krvavitev iz nosu
- zatekanje telesa zaradi zastajanja tekočine (edem)
- bolečina ali vnetje na mestu injiciranja
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis)
- zmanjšano število spermijev
- nožnična krvavitev
- odsotnost menstruacije (amenoreja)
- izguba spomina
- zaostajanje v rasti in pridobivanju telesne mase
- motnje delovanja mehurja
- nezadostno proizvodnjo testosterona
- nezadostno nastajanje ščitničnega hormona
- zmanjšanja aktivnost hipofize
- stanje zmedenosti

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba, zmedenost
- nenormalno nabrekanje navzven ene od arterij v možganih (intrakranialna anevrizma)
- zvišan kreatinin
- alergijske reakcije
- okluzija krvne žile (embolija)
- motnje srčnega ritma
- srčno popuščanje
- kardiovaskularno popuščanje
- pomanjkanje kisika
- nabiranje tekočine v pljučih (pljučni edem)
- krvavitev v pljučih
- zastoj dihanja
- kri v urinu (hematurija) in zmerna ledvična insuficienca
- vnetje sečnega mehurja
- bolečine pri uriniranju in manjša količina izločenega urina (dizurija in oligurija)
- večja količina dušikovih sestavin v krvi (zvišanje dušika sečnine v krvi – BUN)
- katarakta
- okvarjeno delovanje jeter
- možganska krvavitev
- kašelj
- zaprtost in želodčne motnje
- obstrukcija črevesja
- predrtje želodca
- spremembe mišičnega tonusa
- hudo pomanjkanje koordinacije mišičnih gibov
- modrice zaradi nizkega števila trombocitov
- menopavzalni simptomi
- rak (sekundarna primarna malignost)
- nenormalno delovanje možganov
- neplodnost moških in žensk

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje in luščenje kože (eritrodermična psoriza)
- delirij, živčnost, halucinacije, vznemirjenost
- razjeda prebavil
- vnetje srčnega mišičnega tkiva (miokarditis)
- nenormalno stanje srca (kardiomiopatija)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zvišan krvni tlak v arterijah (krvnih žilah) v pljučih (pljučna arterijska hipertenzija)
- huda poškodba kože (npr. hude razjede, mehurji itd.), ki lahko vključuje celotno površino telesa in je lahko celo življenjsko nevarna
- poškodba dela možganov (ti. bela možganovina), ki je lahko celo življenjsko nevarna (levkoencefalopatija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TEPADINA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali, poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji je zdravilo stabilno 8 ur, če je shranjeno pri temperaturi 2 °C–8 °C.

Po redčenju je zdravilo stabilno 24 ur, če je shranjeno pri temperaturi 2 °C–8 °C, in 4 ure, če je bila hranjena pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TEPADINA

- Učinkovina je tiotepa. Ena viala vsebuje 100 mg tiotepe. Po rekonstituciji en ml vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).
- Zdravilo TEPADINA ne vsebuje pomožnih snovi.

Izgled zdravila TEPADINA in vsebina pakiranja

Zdravilo TEPADINA je bel kristalinični prašek, na voljo v stekleni viali, ki vsebuje 100 mg tiotepe. Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

NAVODILO ZA PRIPRAVO

TEPADINA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Tiotepa

Pred pripravo in uporabo zdravila TEPADINA preberite to navodilo.

1. PREDSTAVITEV

Zdravilo TEPADINA je na voljo kot 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. Zdravilo TEPADINA je treba pred uporabo rekonstituirati in razredčiti.

2. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE IN RAVNANJE Z ZDRAVILOM

Splošno

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Pri vseh prenosih morate strogo upoštevati aseptične pogoje in po možnosti uporabiti zaščitno komoro z navpičnim laminarnim tokom zraka.

Kot pri drugih citotoksičnih učinkovinah morate biti pri ravnanju z zdravilom TEPADINA in pripravi raztopin zdravila TEPADINA previdni, da se izognete nenamernim stikom s kožo ali sluznico. Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za injiciranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo.

Izračun odmerka zdravila TEPADINA

Zdravilo TEPADINA se uporablja v različnih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pri bolnikih pred konvencionalno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) za hematološke bolezni ali čvrste tumorje.

O odmerjanju zdravila TEPADINA se določi pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na vrsto PKMC (avtologna ali alogenska) in bolezen.

Odmerjanje pri odraslih

AVTOLOGNA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 2 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK DOJK

Priporočeni odmerek je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 3 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK JAJČNIKOV

Priporočeni odmerek je 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 500 mg/m² (13,51 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GERMINALNI TUMORJI

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek pri limfomu je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 185 mg/m² (5 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih

AVTOLOGNA PKMC

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 150 mg/m² na dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, ki se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je od 200 mg/m² na dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

REFRAKTARNA CITOPENIJA

Priporočeni odmerek je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje tri zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GENETSKE BOLEZNI

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Rekonstitucija

Zdravilo TEPADINA se rekonstituira z 10 ml sterilne vode za injekcije.

S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemite 10 ml sterilne vode za injekcije.

Injicirajte vsebino brizge v vialo skozi gumijasti zamašek.

Odstranite brizgo in iglo ter ročno premešajte, tako da vialo večkrat obrnete.

Uporabijo se lahko le brezbarvne raztopine, brez vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine so lahko občasno opalescentne, vendar jih lahko kljub temu uporabite.

Nadaljnje redčenje v infuzijski vreči

Rekonstituirana raztopina je hipotonična in jo je treba pred uporabo nadalje razredčiti z dodajanjem 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (če je predpisan odmerek večji od 500 mg, uporabite 1000 ml) ali z ustrežno količino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da dosežeto končno koncentracijo zdravila TEPADINA med 0,5 in 1 mg/ml.

Uporaba

Raztopino za infundiranje zdravila TEPADINA je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev. Raztopine, ki vsebujejo oborino, zavržite.

Raztopino za infundiranje bolnikom je treba odmeriti s pomočjo infuzijskega kompleta, opremljenega z linijskim filtrom, velikosti 0,2 µm. Filtriranje ne spremeni učinkovitosti raztopine.

Zdravilo TEPADINA se daje aseptično kot 2- do 4-urna infuzija pri sobni temperaturi (okrog 25 °C) in pod običajnimi svetlobnimi pogoji.

Pred in po vsakem infundiranju je treba stalni kateter izprati s približno 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Odstranjevanje

Zdravilo TEPADINA je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

TEPADINA 200 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje tiotepa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TEPADINA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TEPADINA
3. Kako uporabljati zdravilo TEPADINA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TEPADINA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TEPADINA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo TEPADINA vsebuje učinkovino tiotepa, ki spada v skupino zdravil, imenovanih alkilirajoče učinkovine.

Z zdravilom TEPADINA bolnike pripravljamo na presaditev kostnega mozga. Zdravilo uniči celice kostnega mozga. To omogoči presaditev novih celic kostnega mozga (krvotvornih matičnih celic), ki v telesu omogočijo nastajanje zdravih krvnih celic.

Zdravilo TEPADINA se uporablja pri odraslih, otrocih in mladostnikih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TEPADINA

Ne uporabljajte zdravila TEPADINA

- če ste alergični na tiotepo,
- če ste noseči ali menite, da ste,
- če dojite,
- če prejimate cepivo za rumeno mrzlico, cepiva z živimi virusi in bakterijska cepiva.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če imate:

- jetrne ali ledvične težave;
- težave s srcem ali pljuči;
- napade (epileptične napade) ali ste jih imeli v preteklosti (če ste jih zdravili s fenitoinom ali fosfenitoinom).

Ker zdravilo TEPADINA uničuje celice kostnega mozga, ki so odgovorne za proizvodnjo krvnih celic, bo med zdravljenjem treba opravljati redne krvne preiskave, kjer bodo preverili število krvnih celic.

Za preprečevanje in obvladovanje okužb boste dobili zdravila proti okužbam.

Zdravilo TEPADINA lahko v prihodnosti povzroči drugo vrsto raka. Vaš zdravnik vam bo svetoval glede tega tveganja.

Druga zdravila in zdravilo TEPADINA

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Obvestite svojega zdravnika, če ste noseči ali menite, da ste, preden prejmete zdravilo TEPADINA. Zdravila TEPADINA ne smete uporabljati med nosečnostjo.

Ženske in moški, ki uporabljajo zdravilo TEPADINA, morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovite metode kontracepcije. Moški med zdravljenjem z zdravilom TEPADINA in leto dni po zdravljenju ne smejo spočeti otrok.

Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov ženske med zdravljenjem z zdravilom TEPADINA ne smejo dojiti.

Zdravilo TEPADINA lahko zmanjša plodnost moških in žensk. Moški bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo glede shranjevanja sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zelo verjetno je, da lahko nekateri neželeni učinki tiotepe, kot so omotica, glavobol in zamegljen vid, vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če čutite vpliv zdravila, ne vozite oziroma ne upravljajte strojev.

Zdravilo TEPADINA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 709 mg (30,8 mmol) natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni vreči. To je enako 35,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo TEPADINA

Zdravnik bo izračunal odmerek glede na vašo telesno površino ali telesno maso in vašo bolezen.

Kako se zdravilo TEPADINA uporablja

Zdravilo TEPADINA vam bo dal usposobljen zdravstveni delavec, in sicer v obliki intravenske infuzije (kapalne infuzije v veno) po razredčenju posamezne vreče. Vsako infundiranje traja 2 do 4 ure.

Pogostost uporabe

Infuzijo boste prejeli vsakih 12 ali 24 ur. Zdravljenje lahko traja do 5 dni. Pogostost uporabe in trajanje zdravljenja sta odvisna od vaše bolezni.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo TEPADINA neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj resni neželeni učinki zdravljenja z zdravilom TEPADINA ali postopka presaditve lahko vključujejo:

- zmanjšanje števila krvnih celic v obtoku (pričakovan učinek zdravila, ki vas pripravi na transplantacijsko infuzijo)
- okužbo
- jetrne bolezni, vključno z blokado jetrne vene
- presadek napade vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju)

- zapleti pri dihanju

Zdravnik bo redno nadziral vašo krvno sliko in jetrne encime za odkrivanje in obvladovanje teh učinkov.

Neželeni učinki zdravila TEPADINA se lahko pojavijo z določeno pogostnostjo, in sicer:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povečana občutljivost za okužbo
- vnetje celega telesa (sepsa)
- zmanjšano število belih krvnih celic, trombocitov in rdečih krvnih celic (anemija)
- presajena celica napade vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju)
- omotica, glavobol, zamegljen vid
- nenadzorovano tresenje telesa (konvulzija)
- občutek ščemenja, pikajoč občutek ali odrevenelost (parestezija)
- delna izguba gibanja
- zastoj srca
- slabost, bruhanje, driska
- vnetje ustne sluznice (mukozitis)
- vzdražen želodec, požiralnik, črevesje
- vnetje kolona
- anoreksija, zmanjšan apetit
- visoka raven glukoze v krvi
- kožni izpuščaji, srbenje, lupljenje kože
- motnje v barvi kože (ne zamenjajte z zlatenico – glejte spodaj)
- rdečina kože (eritem)
- izpadanje las
- bolečine v hrbtu in trebuhu, bolečine
- bolečine v mišicah in sklepih
- nenormalna električna aktivnost srca (aritmija)
- vnetje pljučnega tkiva
- povečana jetra
- spremenjene funkcije organov
- blokada jetrne vene (venookluzivna bolezen jeter, VOD)
- porumenitev kože in oči (zlatenica)
- motnje sluha
- limfatična obstrukcija
- zvišan krvni tlak
- zvišana raven jetrnih, ledvičnih in prebavnih encimov
- nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi
- zvečanje telesne mase
- vročina, splošna šibkost, mrazenje
- krvavitev
- krvavitev iz nosu
- zatekanje telesa zaradi zastajanja tekočine (edem)
- bolečina ali vnetje na mestu injiciranja
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis)
- zmanjšano število spermijev
- nožnična krvavitev
- odsotnost menstruacije (amenoreja)
- izguba spomina
- zaostajanje v rasti in pridobivanju telesne mase
- motnje delovanja mehurja
- nezadostno proizvodnjo testosterona
- nezadostno nastajanje ščitničnega hormona
- zmanjšanja aktivnost hipofize
- stanje zmedenosti

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba, zmedenost
- nenormalno nabrekanje navzven ene od arterij v možganih (intrakranialna anevrizma)
- zvišan kreatinin
- alergijske reakcije
- okluzija krvne žile (embolija)
- motnje srčnega ritma
- srčno popuščanje
- kardiovaskularno popuščanje
- pomanjkanje kisika
- nabiranje tekočine v pljučih (pljučni edem)
- krvavitev v pljučih
- zastoj dihanja
- kri v urinu (hematurija) in zmerna ledvična insuficienca
- vnetje sečnega mehurja
- bolečine pri uriniranju in manjša količina izločenega urina (dizurija in oligurija)
- večja količina dušikovih sestavin v krvi (zvišanje dušika sečnine v krvi – BUN)
- katarakta
- okvarjeno delovanje jeter
- možganska krvavitev
- kašelj
- zaprtost in želodčne motnje
- obstrukcija črevesja
- predrtje želodca
- spremembe mišičnega tonusa
- hudo pomanjkanje koordinacije mišičnih gibov
- modrice zaradi nizkega števila trombocitov
- menopavzalni simptomi
- rak (sekundarna primarna malignost)
- nenormalno delovanje možganov
- neplodnost moških in žensk

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje in luščenje kože (eritrodermična psoriza)
- delirij, živčnost, halucinacije, vznemirjenost
- razjeda prebavil
- vnetje srčnega mišičnega tkiva (miokarditis)
- nenormalno stanje srca (kardiomiopatija)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zvišan krvni tlak v arterijah (krvnih žilah) v pljučih (pljučna arterijska hipertenzija)
- huda poškodba kože (npr. hude razjede, mehurji itd.), ki lahko vključuje celotno površino telesa in je lahko celo življenjsko nevarna
- poškodba dela možganov (ti. bela možganovina), ki je lahko celo življenjsko nevarna (levkoencefalopatija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TEPADINA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka uporabnosti, ki je naveden na škatli, nalepki na aluminijastem ovoju in vreči poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vrečo shranjujte v aluminijastem ovoju, da jo zaščitite pred aktivacijo.

Zdravilo je po aktivaciji in rekonstituciji vreče stabilno za obdobje do 48 ur, če je shranjeno pri temperaturi 2 °C–8 °C, in za obdobje do 6 ure, če je bila hranjena pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča vreče treba nemudoma uporabiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TEPADINA

- Učinkovina je tiotepa.

Ena vreča vsebuje 200 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z vehiklom en ml raztopine vsebuje 1 mg tiotepe.

- Druge sestavine so natrijev klorid in voda za injekcije (glejte poglavje 2 Zdravilo TEPADINA vsebuje natrij).

Izgled zdravila TEPADINA in vsebina pakiranja

Zdravilo TEPADINA je na voljo v dvokomorni vreči, ki vsebuje 200 mg tiotepe in 200 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Vreča po rekonstituciji vsebuje bistro in brezbarvno raztopino za infundiranje.

Vsaka vreča je pakirana v aluminijastem ovoju.

Ena škatla vsebuje 1 vrečo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italija

Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Danmark

Accord Healthcare AB
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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

NAVODILO ZA PRIPRAVO

TEPADINA 200 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje tiotepe

Pred pripravo in uporabo zdravila TEPADINA preberite to navodilo.

1. PREDSTAVITEV

Ena vreča vsebuje 200 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1 ml raztopine 1 mg tiotepe.

Zdravilo TEPADINA je treba pred uprabo rekonstituirati.

2. ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE

Izračun odmerka zdravila TEPADINA

Zdravilo TEPADINA se uporablja v različnih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pri bolnikih pred konvencionalno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) za hematološke bolezni ali čvrste tumorje.

O odmerjanju zdravila TEPADINA se poroča pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na vrsto PKMC (avtologna ali alogenska) in bolezen.

Odmerek zdravila TEPADINA je treba pri posebnih načinih uporabe po potrebi prilagoditi.

Če je izračunani potrebni odmerek večji od 200 mg, vendar manjši od večkratnika tega števila, mora uporabnik potrebno količino mg zdravila TEPADINA dodati iz vial, tako da uporabi namensko odprtino (odprtino z Luerjevimi zaklopom) na zdravilu TEPADINA 200 mg (5. korak Navodil za pripravo v Navodilu za uporabo).

Če je izračunani potrebni odmerek manjši od 200 mg, mora uporabnik nepotrebno količino v mg odstraniti iz povsem rekonstituirane raztopine 1 mg/ml ali nastaviti infuzijsko črpalko na potrebno količino zdravila v ml.

Odmerjanje pri odraslih

AVTOLOGNA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 2 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK DOJK

Priporočeni odmerek je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 3 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK JAJČNIKOV

Priporočeni odmerek je 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 500 mg/m² (13,51 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GERMINALNI TUMORJI

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek pri limfomu je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 185 mg/m² (5 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih

AVTOLOGNA PKMC

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 150 mg/m² na dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, ki se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je od 200 mg/m² na dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

REFRAKTARNA CITOPENIJA

Priporočeni odmerek je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje tri zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GENETSKE BOLEZNI

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Aktivacija vreče in rekonstitucija

Zdravilo TEPADINA 200mg je treba rekonstituirati s 200 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Končno rekonstituirano raztopino dobimo po odprtju odlepnega tesnila med dvema komorama in mešanju vsebine vreče (praška in vehikla), ko se prašek povsem raztopi.

Po rekonstituciji z vehiklom en ml raztopine vsebuje 1 mg tiotepe.

Uporabimo lahko le brezbarvno raztopino brez delcev.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja.

Uporaba

Raztopino za infundiranje zdravila TEPADINA je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev. Raztopine, ki vsebujejo oborino, zavržite.

Raztopino za infundiranje bolnikom je treba odmeriti s pomočjo infuzijskega kompleta, opremljenega z linijskim filtrom, velikosti 0,2 µm. Filtriranje ne spremeni učinkovitosti raztopine.

Zdravilo TEPADINA se daje aseptično kot 2- do 4-urna infuzija pri sobni temperaturi (okrog 25 °C) in pod običajnimi svetlobnimi pogoji.

Pred in po vsakem infundiranju je treba stalni kateter izprati s približno 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

3. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE IN RAVNANJE Z ZDRAVILOM

Splošno

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Pri vseh prenosih morate strogo upoštevati aseptične pogoje in po možnosti uporabiti zaščitno komoro z navpičnim laminarnim tokom zraka.

Kot pri drugih citotoksičnih učinkovinah morate biti pri ravnanju z zdravilom TEPADINA in pripravi raztopin zdravila TEPADINA previdni, da se izognete nenamernim stikom s kožo ali sluznico. Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za injiciranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo.

Odstranjevanje

Zdravilo TEPADINA je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

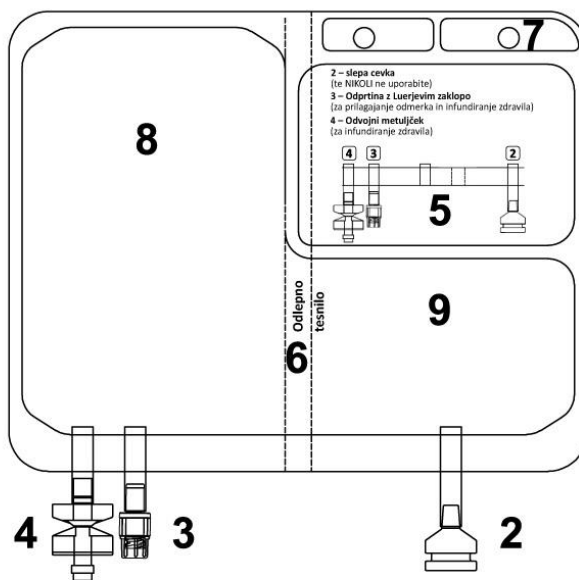
Slika A

1 – Zarezi zgornjega dela vreče



Slika B

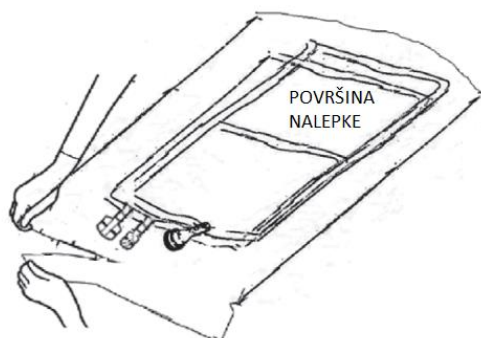
- 2 – Slepa cevka (te NIKOLI ne uporabite)**
- 3 – Odprtina z Luerjevim zaklopom**
- 4 – Odvojni metuljček**
- 5 – Površina nalepke**
- 6 – Odlepno tesnilo (pretrgajte za aktivacijo)**
- 7 – Luknja (za obešanje vreče)**
- 8 – Komora za vehikel**
- 9 – Komora za prašek**



1 – ODSTRANITE ZGORNJI DEL VREČE

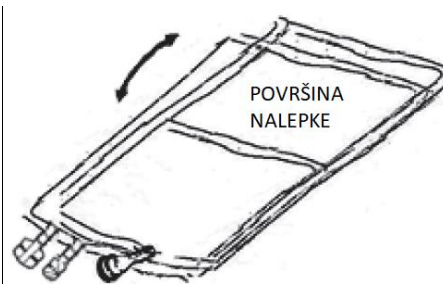
- a) Vrečo položite na čisto, stabilno površino, preden jo odprete.
- b) Zgornji del vreče odtrgajte pri zarezah v bližini odprtin (**slika A – točka 1**).
- c) Odtrgajte kratki del vreče, da boste lahko dosegli notranjo vrečo, kot je prikazano na **sliki C**.

Slika C



- d) Odstranite prožno dvokomorno vrečo iz aluminijaste sekundarne embalaže in jo razprostrite, kot na **sliki D**.

Slika D



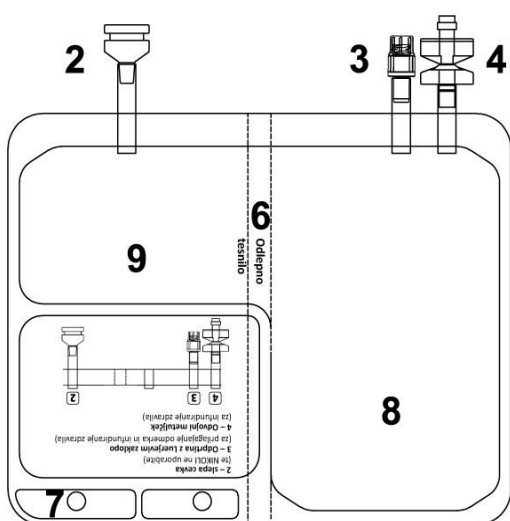
2 - VREČO PRED AKTIVACIJO PREGLEJTE.

Vrečo položite na čisto, stabilno površino, tako da bo stran z besedilom obrnjena navzgor, odprtine pa bodo usmerjene proč od vas, kot je prikazano na **sliki E**.

Preverite, ali iz priključnih odprtin **2, 3, 4** in iz komore **8, 9** ne uhaja tekočina ali zdravilo.

Preverite, ali je odlepno tesnilo **6** nepoškodovano in da v komori **9** ni tekočine.

Slika E

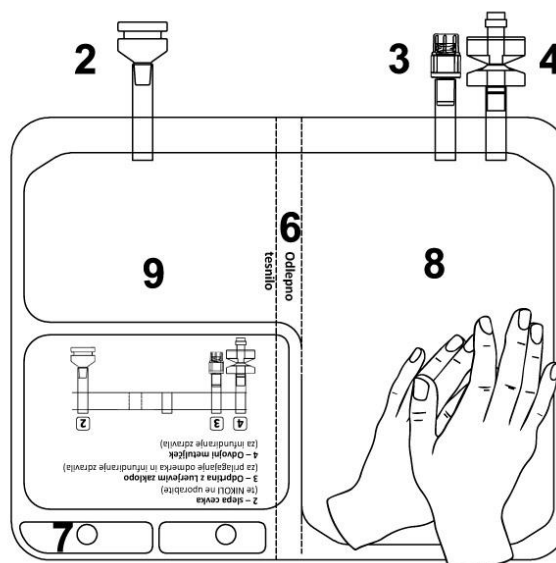


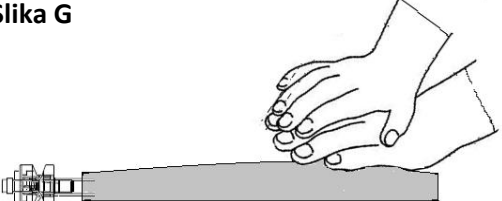
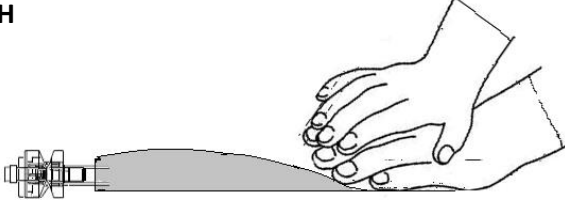


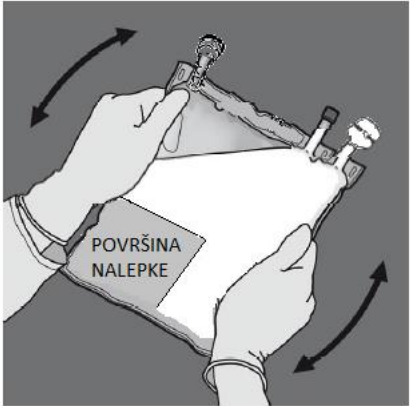
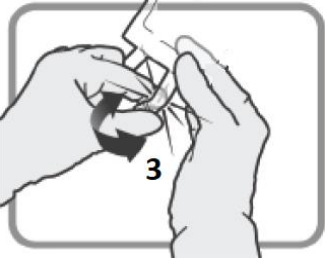
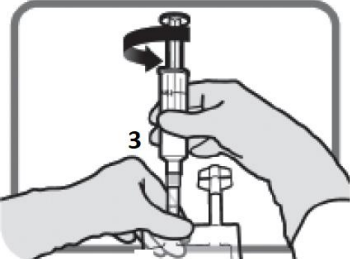
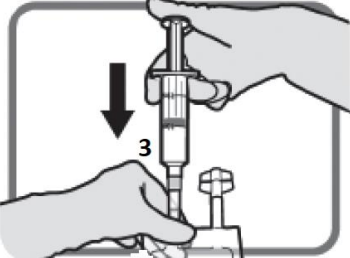
3 – AKTIVIRAJTE VREČO

Z eno dlanjo prek druge pritisnite na spodnji del komore **8** (kot je prikazano na **sliki F**).

Močno in enakomerno pritisnite, tako da se odlepno tesnilo **6** povsem aktivira (za pretrganje odlepnega tesnila boste morali neprekinjeno pritiskati do 5 sekund).

Slika F



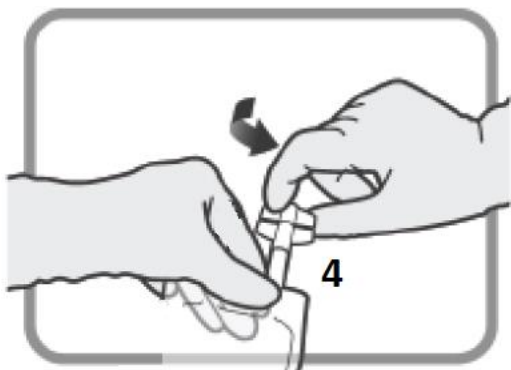
VREČA PRED AKTIVACIJO	VREČA PO AKTIVACIJI	
<p>Slika G</p> 	<p>Slika H</p> 	
<p>Vreče NE stiskajte in nanjo ne pritiskajte premočno.</p>	<p>Slika I</p> 	
<p>4 – PREVERITE, ALI SE JE VREČA AKTIVIRALA</p>		
<p>Preverite, ali je odlepno tesnilo 6 zdaj povsem aktivirano. Komori 8 in 9 morata zdaj biti združeni.</p> <p>Slika J</p> 	<p>Narahlo mešajte, tako da zdravilo povsem raztopi.</p> <p>Slika K</p> 	
<p>5 – PRILAGAJANJE ODMERKA – glejte poglavje 2 »Odmerjanje in način uporabe« in poglavje 3 »Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom«</p>		
<p>Če je treba odmerek prilagoditi, poiščite odprtino z Luerjevim zaklopom (številka 3). Z odprtine z Luerjevim zaklopom odstranite plastični zamašek.</p>  <p>Slika L</p>	<p>Luerjev zaklop privijte, kot je prikazano na sliki M. Za odprtino 3 ne uporabljajte neprimernih Luerjevih zaklopov.</p>  <p>Slika M</p> <p>Prepričajte se, da je priključek vstavljen pravilno in povsem zatesnjen.</p>	<p>Prilagoditev odmerka izvedite, kot je opisano v poglavjih 2 in 3.</p>  <p>Slika N</p> <p>Ko končate, pripomoček odvijte. Preden začnete infundiranje na odprtino z Luerjevim zaklopom 3 namestite plastični zamašek.</p>

6. – PRIKLJUČITEV – Komplet za infundiranje je mogoče na vrečo priključiti z Luerjevimi ali koničastimi priključki

MOŽNOST A – KONIČASTI PRIKLJUČEK

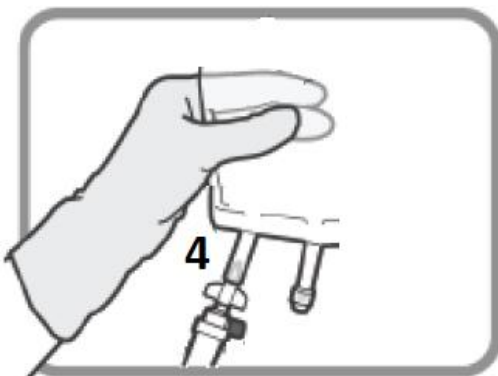
V primeru kompleta za infundiranje s koničastim priključkom poiščite odvojni metuljček **4**.

Pred vstavitvijo konice, odvijte plastični zamašek.



Slika O

Vstavite koničasti priključek.

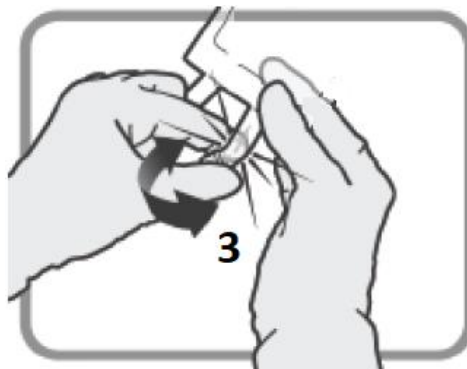


Slika P

MOŽNOST B – LUERJEV PRIKLJUČEK

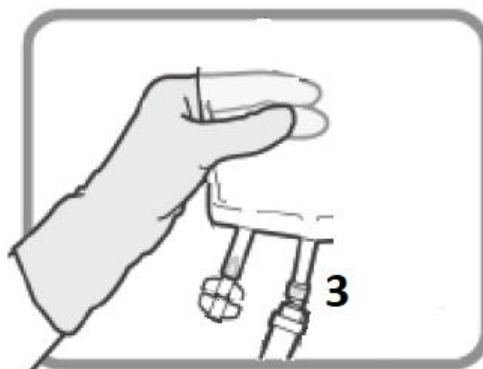
V primeru kompleta za infundiranje z Luerjevimi priključki izberite Luerjev zaklop **3**.

Pred vstavitvijo Luerjevega priključka, odstranite plastični zamašek z odprtine z Luerjevimi zaklopi **3**.



Slika Q

Vstavite Luerjev priključek.



Slika R

Prepričajte se, da je priključek vstavljen pravilno in povsem zatesnjen.

7. VREČO OBESITE

Vrečo obesite na luknjo **7**.

Slika S



Navodilo za uporabo

TEPADINA 400 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje tiotepa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TEPADINA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TEPADINA
3. Kako uporabljati zdravilo TEPADINA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TEPADINA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TEPADINA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo TEPADINA vsebuje učinkovino tiotepa, ki spada v skupino zdravil, imenovanih alkilirajoče učinkovine.

Z zdravilom TEPADINA bolnike pripravljamo na presaditev kostnega mozga. Zdravilo uniči celice kostnega mozga. To omogoči presaditev novih celic kostnega mozga (krvotvornih matičnih celic), ki v telesu omogočijo nastajanje zdravih krvnih celic.

Zdravilo TEPADINA se uporablja pri odraslih, otrocih in mladostnikih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TEPADINA

Ne uporabljajte zdravila TEPADINA

- če ste alergični na tiotepo,
- če ste noseči ali menite, da ste,
- če dojite,
- če prejimate cepivo za rumeno mrzlico, cepiva z živimi virusi in bakterijska cepiva.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če imate:

- jetrne ali ledvične težave;
- težave s srcem ali pljuči;
- napade (epileptične napade) ali ste jih imeli v preteklosti (če ste jih zdravili s fenitoinom ali fosfenitoinom).

Ker zdravilo TEPADINA uničuje celice kostnega mozga, ki so odgovorne za proizvodnjo krvnih celic, bo med zdravljenjem treba opravljati redne krvne preiskave, kjer bodo preverili število krvnih celic.

Za preprečevanje in obvladovanje okužb boste dobili zdravila proti okužbam.

Zdravilo TEPADINA lahko v prihodnosti povzroči drugo vrsto raka. Vaš zdravnik vam bo svetoval glede tega tveganja.

Druga zdravila in zdravilo TEPADINA

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Obvestite svojega zdravnika, če ste noseči ali menite, da ste, preden prejmete zdravilo TEPADINA. Zdravila TEPADINA ne smete uporabljati med nosečnostjo.

Ženske in moški, ki uporabljajo zdravilo TEPADINA, morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovite metode kontracepcije. Moški med zdravljenjem z zdravilom TEPADINA in leto dni po zdravljenju ne smejo spočeti otrok.

Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov ženske med zdravljenjem z zdravilom TEPADINA ne smejo dojiti.

Zdravilo TEPADINA lahko zmanjša plodnost moških in žensk. Moški bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo glede shranjevanja sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zelo verjetno je, da lahko nekateri neželeni učinki tiotepe, kot so omotica, glavobol in zamegljen vid, vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če čutite vpliv zdravila, ne vozite oziroma ne upravljajte strojev.

Zdravilo TEPADINA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 1418 mg (61,6 mmol) natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni vreči. To je enako 70,9 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo TEPADINA

Zdravnik bo izračunal odmerek glede na vašo telesno površino ali telesno maso in vašo bolezen.

Kako se zdravilo TEPADINA uporablja

Zdravilo TEPADINA vam bo dal usposobljen zdravstveni delavec, in sicer v obliki intravenske infuzije (kapalne infuzije v veno) po razredčenju posamezne vreče. Vsako infundiranje traja 2 do 4 ure.

Pogostost uporabe

Infuzijo boste prejeli vsakih 12 ali 24 ur. Zdravljenje lahko traja do 5 dni. Pogostost uporabe in trajanje zdravljenja sta odvisna od vaše bolezni.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo TEPADINA neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj resni neželeni učinki zdravljenja z zdravilom TEPADINA ali postopka presaditve lahko vključujejo:

- zmanjšanje števila krvnih celic v obtoku (pričakovan učinek zdravila, ki vas pripravi na transplantacijsko infuzijo)
- okužbo
- jetrne bolezni, vključno z blokado jetrne vene
- presadek napade vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju)

- zapleti pri dihanju

Zdravnik bo redno nadziral vašo krvno sliko in jetrne encime za odkrivanje in obvladovanje teh učinkov.

Neželeni učinki zdravila TEPADINA se lahko pojavijo z določeno pogostnostjo, in sicer:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povečana občutljivost za okužbo
- vnetje celega telesa (sepsa)
- zmanjšano število belih krvnih celic, trombocitov in rdečih krvnih celic (anemija)
- presajena celica napade vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju)
- omotica, glavobol, zamegljen vid
- nenadzorovano tresenje telesa (konvulzija)
- občutek ščemenja, pikajoč občutek ali odrevenelost (parestezija)
- delna izguba gibanja
- zastoj srca
- slabost, bruhanje, driska
- vnetje ustne sluznice (mukozitis)
- vzdražen želodec, požiralnik, črevesje
- vnetje kolona
- anoreksija, zmanjšan apetit
- visoka raven glukoze v krvi
- kožni izpuščaji, srbenje, lupljenje kože
- motnje v barvi kože (ne zamenjajte z zlatenico – glejte spodaj)
- rdečina kože (eritem)
- izpadanje las
- bolečine v hrbtu in trebuhu, bolečine
- bolečine v mišicah in sklepih
- nenormalna električna aktivnost srca (aritmija)
- vnetje pljučnega tkiva
- povečana jetra
- spremenjene funkcije organov
- blokada jetrne vene (venookluzivna bolezen jeter, VOD)
- porumenitev kože in oči (zlatenica)
- motnje sluha
- limfatična obstrukcija
- zvišan krvni tlak
- zvišana raven jetrnih, ledvičnih in prebavnih encimov
- nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi
- zvečanje telesne mase
- vročina, splošna šibkost, mrazenje
- krvavitev
- krvavitev iz nosu
- zatekanje telesa zaradi zastajanja tekočine (edem)
- bolečina ali vnetje na mestu injiciranja
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis)
- zmanjšano število spermijev
- nožnična krvavitev
- odsotnost menstruacije (amenoreja)
- izguba spomina
- zaostajanje v rasti in pridobivanju telesne mase
- motnje delovanja mehurja
- nezadostno proizvodnjo testosterona
- nezadostno nastajanje ščitničnega hormona
- zmanjšanja aktivnost hipofize
- stanje zmedenosti

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba, zmedenost
- nenormalno nabrekanje navzven ene od arterij v možganih (intrakranialna anevrizma)
- zvišan kreatinin
- alergijske reakcije
- okluzija krvne žile (embolija)
- motnje srčnega ritma
- srčno popuščanje
- kardiovaskularno popuščanje
- pomanjkanje kisika
- nabiranje tekočine v pljučih (pljučni edem)
- krvavitev v pljučih
- zastoj dihanja
- kri v urinu (hematurija) in zmerna ledvična insuficienca
- vnetje sečnega mehurja
- bolečine pri uriniranju in manjša količina izločenega urina (dizurija in oligurija)
- večja količina dušikovih sestavin v krvi (zvišanje dušika sečnine v krvi – BUN)
- katarakta
- okvarjeno delovanje jeter
- možganska krvavitev
- kašelj
- zaprtost in želodčne motnje
- obstrukcija črevesja
- predrtje želodca
- spremembe mišičnega tonusa
- hudo pomanjkanje koordinacije mišičnih gibov
- modrice zaradi nizkega števila trombocitov
- menopavzalni simptomi
- rak (sekundarna primarna malignost)
- nenormalno delovanje možganov
- neplodnost moških in žensk

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje in luščenje kože (eritrodermična psoriza)
- delirij, živčnost, halucinacije, vznemirjenost
- razjeda prebavil
- vnetje srčnega mišičnega tkiva (miokarditis)
- nenormalno stanje srca (kardiomiopatija)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zvišan krvni tlak v arterijah (krvnih žilah) v pljučih (pljučna arterijska hipertenzija)
- huda poškodba kože (npr. hude razjede, mehurji itd.), ki lahko vključuje celotno površino telesa in je lahko celo življenjsko nevarna
- poškodba dela možganov (ti. bela možganovina), ki je lahko celo življenjsko nevarna (levkoencefalopatija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TEPADINA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka uporabnosti, ki je naveden na škatli, nalepki na aluminijastem ovoju in vreči poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vrečo shranjujte v aluminijastem ovoju, da jo zaščitite pred aktivacijo.

Zdravilo je po aktivaciji in rekonstituciji vreče stabilno za obdobje do 48 ur, če je shranjeno pri temperaturi 2 °C–8 °C, in za obdobje do 6 ure, če je bila hranjena pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča vreče treba nemudoma uporabiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TEPADINA

- Učinkovina je tiotepa.

Ena vreča vsebuje 400 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z vehiklom en ml raztopine vsebuje 1 mg tiotepe.

- Druge sestavine so natrijev klorid in voda za injekcije (glejte poglavje 2 Zdravilo TEPADINA vsebuje natrij).

Izgled zdravila TEPADINA in vsebina pakiranja

Zdravilo TEPADINA je na voljo v dvokomorni vreči, ki vsebuje 400 mg tiotepe in 400 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Vreča po rekonstituciji vsebuje bistro in brezbarvno raztopino za infundiranje.

Vsaka vreča je pakirana v aluminijastem ovoju.

Ena škatla vsebuje 1 vrečo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italija

Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Danmark

Accord Healthcare AB
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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

NAVODILO ZA PRIPRAVO

TEPADINA 400 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje tiotepe

Pred pripravo in uporabo zdravila TEPADINA preberite to navodilo.

1. PREDSTAVITEV

Ena vreča vsebuje 400 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z vehiklom vsebuje 1 ml raztopine 1 mg tiotepe.

Zdravilo TEPADINA je treba pred uprabo rekonstituirati.

3. ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE

Izračun odmerka zdravila TEPADINA

Zdravilo TEPADINA se uporablja v različnih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pri bolnikih pred konvencionalno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) za hematološke bolezni ali čvrste tumorje.

O odmerjanju zdravila TEPADINA se poroča pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na vrsto PKMC (avtologna ali alogenska) in bolezen.

Odmerek zdravila TEPADINA je treba pri posebnih načinih uporabe po potrebi prilagoditi.

Če je izračunani potrebni odmerek večji od 400 mg, vendar manjši od večkratnika tega števila, mora uporabnik potrebno količino mg zdravila TEPADINA dodati iz vial, tako da uporabi namensko odprtino (odprtino z Luerjevimi zaklopom) na zdravilu TEPADINA 400 mg (5. korak Navodil za pripravo v Navodilu za uporabo).

Če je izračunani potrebni odmerek manjši od 400 mg, mora uporabnik nepotrebno količino v mg odstraniti iz povsem rekonstituirane raztopine 1 mg/ml ali nastaviti infuzijsko črpalko na potrebno količino zdravila v ml.

Odmerjanje pri odraslih

AVTOLOGNA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 2 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK DOJK

Priporočeni odmerek je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 3 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK JAJČNIKOV

Priporočeni odmerek je 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 500 mg/m² (13,51 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GERMINALNI TUMORJI

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek pri limfomu je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 185 mg/m² (5 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih

AVTOLOGNA PKMC

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 150 mg/m² na dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, ki se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je od 200 mg/m² na dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

REFRAKTARNA CITOPENIJA

Priporočeni odmerek je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje tri zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GENETSKE BOLEZNI

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Aktivacija vreče in rekonstitucija

Zdravilo TEPADINA je treba rekonstituirati s 400 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Končno rekonstituirano raztopino dobimo po odprtju odlepnega tesnila med dvema komorama in mešanju vsebine vreče (praška in vehikla), ko se prašek povsem raztopi.

Po rekonstituciji z vehiklom en ml raztopine vsebuje 1 mg tiotepe.

Uporabimo lahko le brezbarvno raztopino brez delcev.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja.

Uporaba

Raztopino za infundiranje zdravila TEPADINA je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev. Raztopine, ki vsebujejo oborino, zavržite.

Raztopino za infundiranje bolnikom je treba odmeriti s pomočjo infuzijskega kompleta, opremljenega z linijskim filtrom, velikosti 0,2 µm. Filtriranje ne spremeni učinkovitosti raztopine.

Zdravilo TEPADINA se daje aseptično kot 2- do 4-urna infuzija pri sobni temperaturi (okrog 25 °C) in pod običajnimi svetlobnimi pogoji.

Pred in po vsakem infundiranju je treba stalni kateter izprati s približno 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

3. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE IN RAVNANJE Z ZDRAVILOM

Splošno

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Pri vseh prenosih morate strogo upoštevati aseptične pogoje in po možnosti uporabiti zaščitno komoro z navpičnim laminarnim tokom zraka.

Kot pri drugih citotoksičnih učinkovinah morate biti pri ravnanju z zdravilom TEPADINA in pripravi raztopin zdravila TEPADINA previdni, da se izognete nenamernim stikom s kožo ali sluznico. Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za injiciranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo.

Odstranjevanje

Zdravilo TEPADINA je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

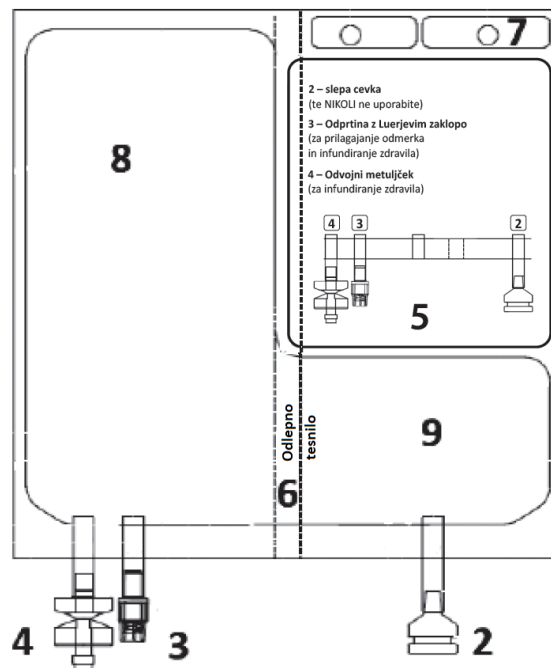
Slika A

1 – Zarezi zgornjega dela vreče



Slika B

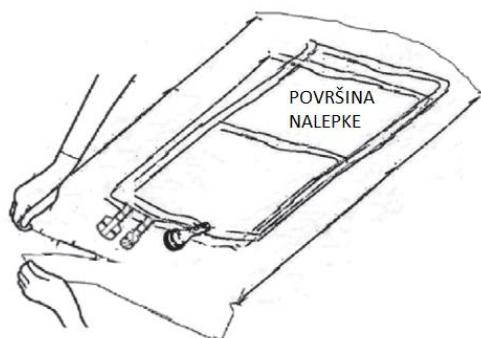
- 2 – Slepa cevka (te NIKOLI ne uporabite)**
- 3 – Odprtina z Luerjevimi zaklopom**
- 4 – Odvojni metuljček**
- 5 – Površina nalepke**
- 6 – Odlepno tesnilo (pretrgajte za aktivacijo)**
- 7 – Luknja (za obešanje vreče)**
- 8 – Komora za vehikel**
- 9 – Komora za prašek**



1 – ODSTRANITE ZGORNJI DEL VREČE

- e) Vrečo položite na čisto, stabilno površino, preden jo odprete.
- f) Zgornji del vreče odtrgajte pri zarezah v bližini odprtin (**slika A – točka 1**).
- g) Odtrgajte kratki del vreče, da boste lahko dosegli notranjo vrečo, kot je prikazano na **sliki C**.

Slika C



- h) Odstranite prožno dvokomorno vrečo iz aluminijaste sekundarne embalaže in jo razprostrite, kot na **sliki D**.

Slika D



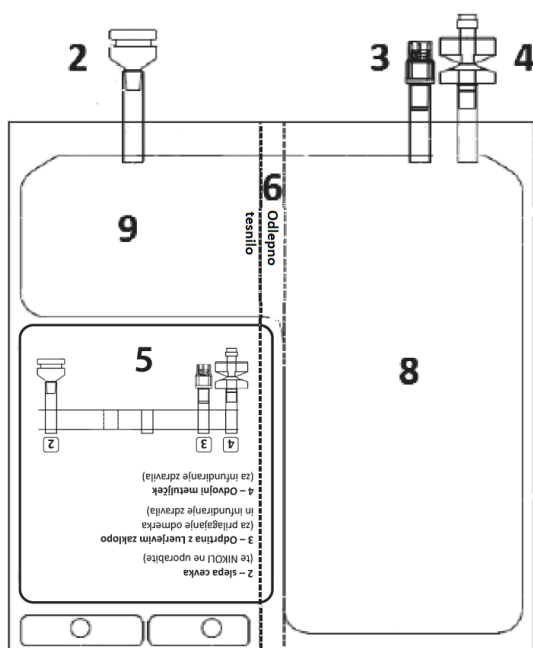
2 - VREČO PRED AKTIVACIJO PREGLEJTE.

Vrečo položite na čisto, stabilno površino, tako da bo stran z besedilom obrnjena navzgor, odprtine pa bodo usmerjene proč od vas, kot je prikazano na **sliki E**.

Preverite, ali iz priključnih odprtin **2, 3, 4** in iz komore **8, 9** ne uhaja tekočina ali zdravilo.

Preverite, ali je odlepno tesnilo **6** nepoškodovano in da v komori **9** ni tekočine.

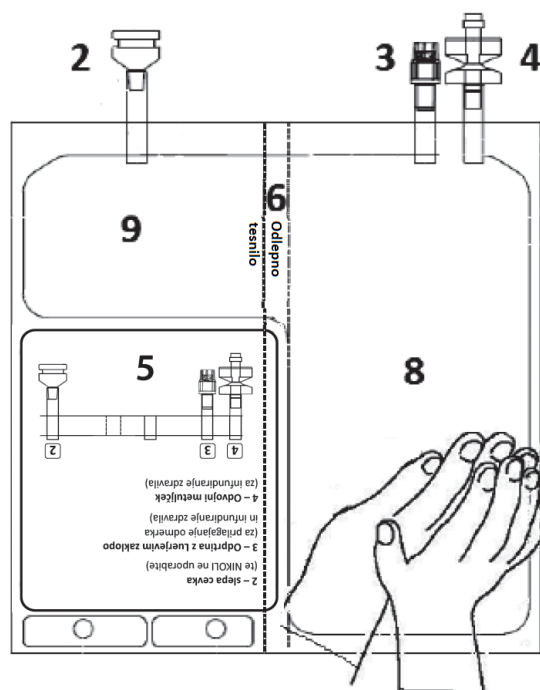
Slika E

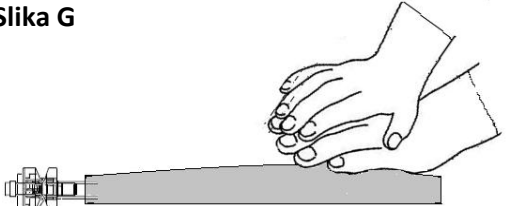
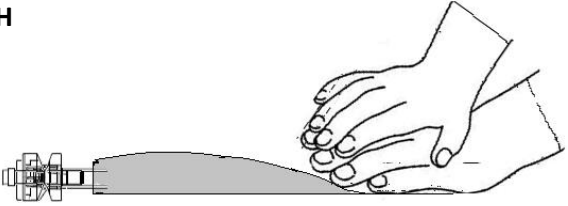
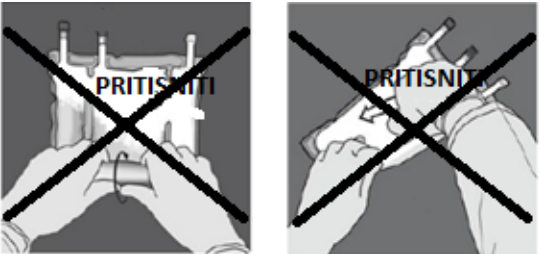

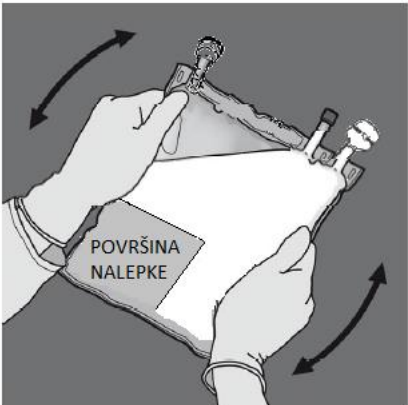
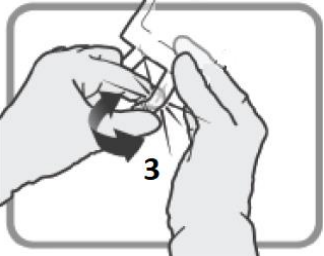
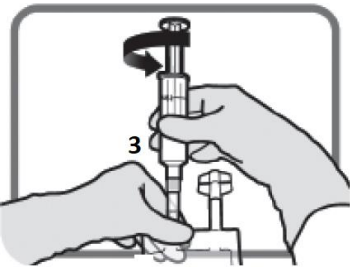
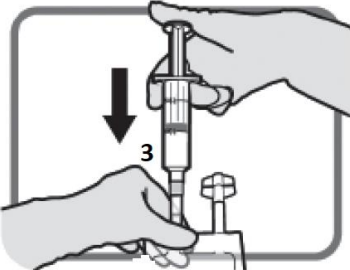


3 – AKTIVIRAJTE VREČO

Z eno dlanjo prek druge pritisnite na spodnji del komore **8** (kot je prikazano na **sliki F**). Močno in enakomerno pritisnite, tako da se odlepno tesnilo **6** povsem aktivira (za pretrganje odlepnega tesnila boste morali neprekinjeno pritiskati do 5 sekund).

Slika F



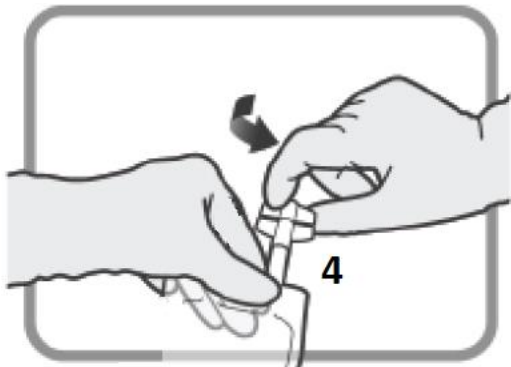
VREČA PRED AKTIVACIJO	VREČA PO AKTIVACIJI	
<p>Slika G</p> 	<p>Slika H</p> 	
<p>Vreče NE stiskajte in nanjo ne pritiskajte premočno.</p>	<p>Slika I</p> 	
<p>4 – PREVERITE, ALI SE JE VREČA AKTIVIRALA</p>		
<p>Preverite, ali je odlepno tesnilo 6 zdaj povsem aktivirano. Komori 8 in 9 morata zdaj biti združeni.</p> <p>Slika J</p> 	<p>Narahlo mešajte, tako da zdravilo povsem raztopi.</p> <p>Slika K</p> 	
<p>5 – PRILAGAJANJE ODMERKA – glejte poglavje 2 »Odmerjanje in način uporabe« in poglavje 3 »Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom«</p>		
<p>Če je treba odmerek prilagoditi, poiščite odprtino z Luerjevim zaklopom (številka 3).</p> <p>Z odprtine z Luerjevim zaklopom odstranite plastični zamašek.</p>  <p>Slika L</p>	<p>Luerjev zaklop privijte, kot je prikazano na sliki M.</p> <p>Za odprtino 3 ne uporabljajte neprimernih Luerjevih zaklopov.</p>  <p>Slika M</p> <p>Prepričajte se, da je priključek vstavljen pravilno in povsem zatesnjen.</p>	<p>Prilagoditev odmerka izvedite, kot je opisano v poglavjih 2 in 3.</p>  <p>Slika N</p> <p>Ko končate, pripomoček odvijte.</p> <p>Preden začnete infundiranje na odprtino z Luerjevim zaklopom 3 namestite plastični zamašek.</p>

7. – PRIKLJUČITEV – Komplet za infundiranje je mogoče na vrečo priključiti z Luerjevimi ali koničastimi priključki

MOŽNOST A – KONIČASTI PRIKLJUČEK

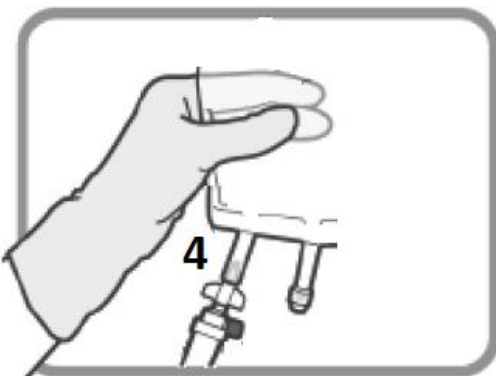
V primeru kompleta za infundiranje s koničastim priključkom poiščite odvojni metalček **4**.

Pred vstavitvijo konice, odvijte plastični zamašek.



Slika O

Vstavite koničasti priključek.

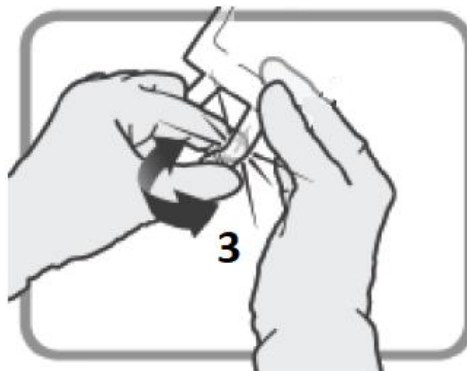


Slika P

MOŽNOST B – LUERJEV PRIKLJUČEK

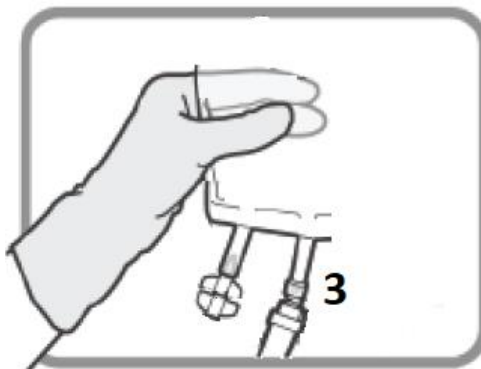
V primeru kompleta za infundiranje z Luerjevimi priključki izberite Luerjev zaklop **3**.

Pred vstavitvijo Luerjevega priključka, odstranite plastični zamašek z odprtine z Luerjevimi zaklopi **3**.



Slika Q

Vstavite Luerjev priključek.



Slika R

Prepričajte se, da je priključek vstavljen pravilno in povsem zatesnjen.

7. VREČO OBESITE

Vrečo obesite na luknjo **7**.

Slika S

