

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPADINA 15 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 15 mg Thiotepa.

Nach Rekonstitution mit 1,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml Lösung 10 mg Thiotepa (10 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TEPADINA wird in Kombination mit anderen Chemotherapeutika angewendet:

- mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung (GKB) zur Konditionierung vor allogener oder autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) für die Behandlung von hämatologischen Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern;
- wenn eine hochdosierte Chemotherapie mit anschließender HSZT zur Behandlung von soliden Tumoren bei Erwachsenen und Kindern angezeigt ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von TEPADINA muss unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung mit der Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation hat.

Dosierung

TEPADINA wird in verschiedenen Dosierungen in Kombination mit anderen Chemotherapeutika bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder soliden Tumoren vor der HSZT angewendet.

Die Dosierung von TEPADINA bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen richtet sich nach der Art der HSZT (autolog oder allogon) und der Erkrankung.

Erwachsene

AUTOLOGE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 300 mg/m²/Tag (8,10 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 900 mg/m² (24,32 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LYMPHOM

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 300 mg/m²/Tag (8,10 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 900 mg/m² (24,32 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZENTRALNERVENSYSTEM(ZNS)-LYMPHOM

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

MULTIPLES MYELOM

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg/m²/Tag (4,05 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Solide Tumoren

Die empfohlene Dosis bei soliden Tumoren beträgt 120 mg/m²/Tag (3,24 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 2 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 800 mg/m² (21,62 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

BRUSTKREBS

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg/m²/Tag (3,24 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 800 mg/m² (21,62 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZNS-TUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 3 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

OVARIALKARZINOM

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 500 mg/m² (13,51 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

KEIMZELLTUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg/m²/Tag (4,05 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ALLOGENE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 481 mg/m²/Tag (13 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 555 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LYMPHOM

Die empfohlene Dosis bei Lymphom beträgt 370 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

MULTIPLES MYELOM

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 185 mg/m² (5 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LEUKÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 481 mg/m²/Tag (13 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 555 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

THALASSÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 370 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Kinder und Jugendliche

AUTOLOGE HSZT

Solide Tumoren

Die empfohlene Dosis bei soliden Tumoren beträgt 150 mg/m²/Tag (6 mg/kg/Tag) bis 350 mg/m²/Tag (14 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 1.050 mg/m² (42 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZNS-TUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag) bis 350 mg/m²/Tag (14 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 1.050 mg/m² (42 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ALLOGENE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 375 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LEUKÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

THALASSÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg/m²/Tag (8 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

REFRAKTÄRE ZYTOPENIE

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 375 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

GENETISCHE KRANKHEITEN

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

SICHELZELLENANÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Da Thiotepa und seine Metaboliten jedoch nur in geringen Mengen im Urin ausgeschieden werden, wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Dennoch ist bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Thiotepa wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Da Thiotepa vor allem durch die Leber metabolisiert wird, ist Vorsicht geboten, wenn Thiotepa bei Patienten mit vorbestehender Beeinträchtigung der Leberfunktion angewendet wird, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Bei vorübergehenden Veränderungen von Leberparametern wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Die Anwendung von Thiotepa wurde nicht speziell bei älteren Patienten untersucht. In klinischen Studien erhielten jedoch Patienten im Alter von über 65 Jahren dieselbe kumulative Dosis wie die anderen Patienten. Es wurde keine Dosisanpassung für notwendig erachtet.

Art der Anwendung

TEPADINA muss von einer ausgebildeten medizinischen Fachkraft als 2-4-stündige intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.

Jede Durchstechflasche TEPADINA muss mit 1,5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das Gesamtvolumen der zu verabreichenden, rekonstituierten Durchstechflaschen sollte vor der Anwendung mit 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (1000 ml bei einer Dosis von über 500 mg) weiterverdünnt werden. Wenn die Dosis bei Kindern unter 250 mg liegt, ist ein entsprechendes Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verwenden, mit dem eine Endkonzentration TEPADINA zwischen 0,5 und 1 mg/ml erreicht wird. Anweisungen zur Rekonstitution und Weiterverdünnung vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Bei versehentlichem Kontakt mit Thiotepa kann es zu lokalen Reaktionen kommen. Deshalb wird empfohlen, bei der Zubereitung der Infusionslösung Handschuhe zu tragen. Falls die Thiotepa-Lösung versehentlich auf die Haut gelangt, muss die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls Thiotepa versehentlich mit Schleimhaut in Kontakt kommt, muss diese gründlich mit Wasser gespült werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieberimpfstoff sowie mit viralen und bakteriellen Lebendimpfstoffen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Folge der Behandlung mit Thiotepa in der empfohlenen Dosis und mit dem empfohlenen Behandlungsschema ist eine ausgeprägte Myelosuppression bei allen Patienten. Eine schwere Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie können alleine oder kombiniert auftreten. Das Blutbild, einschließlich des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl, muss während der Behandlung und bis zur Normalisierung des Blutbildes häufig kontrolliert werden. Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen sowie Wachstumsfaktoren, wie der Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF), sollten eingesetzt werden, sofern medizinisch angezeigt. Während der Therapie mit Thiotepa und für die Dauer von mindestens 30 Tagen nach der Transplantation sollte täglich die Leukozyten- und Thrombozytenzahl kontrolliert werden.

Die prophylaktische oder empirische Anwendung von Antiinfektiva (antibakteriell, antimykotisch, antiviral) sollte zur Prävention und Behandlung von Infektionen während der Dauer der Neutropenie erwogen werden.

Thiotepa wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Da Thiotepa vor allem durch die Leber metabolisiert wird, ist Vorsicht geboten, wenn Thiotepa bei Patienten mit vorbestehender Beeinträchtigung der Leberfunktion angewendet wird, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Um eine Hepatotoxizität frühzeitig zu erkennen, wird bei der Behandlung dieser Patienten eine regelmäßige Kontrolle der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase und von Bilirubin nach der Transplantation empfohlen.

Bei Patienten, die zuvor eine Strahlentherapie, drei oder mehr Zyklen Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erhalten haben, kann ein erhöhtes Risiko für eine venookklusive Lebererkrankung bestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten. Die Herzfunktion muss bei Patienten, die mit Thiotepa behandelt werden, regelmäßig überwacht werden.

Bei Patienten mit Nierenerkrankungen in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten. Während der Therapie mit Thiotepa sollte eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.

Thiotepa kann eine pulmonale Toxizität verursachen, die die Lungentoxizität anderer Zytostatika (Busulfan, Fludarabin und Cyclophosphamid) verstärken kann (siehe Abschnitt 4.8).

Eine frühere Gehirnbestrahlung oder kraniospinale Bestrahlung kann schwere toxische Reaktionen begünstigen (wie z. B. eine Enzephalopathie).

Der Patient muss über das erhöhte Risiko für eine sekundäre Krebserkrankung durch Thiotepa, ein bekanntes Karzinogen bei Menschen, aufgeklärt werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen (außer Gelbfieberimpfstoffen), Phenytoin und Fosphenytoin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Thiotepa darf nicht gleichzeitig mit Cyclophosphamid verabreicht werden, wenn beide Arzneimittel Bestandteil derselben Konditionierungsbehandlung sind. TEPADINA muss in diesem Fall nach Abschluss der Cyclophosphamid-Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiotepa und CYP2B6- oder CYP3A4-Inhibitoren sollten die Patienten sorgfältig klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wie die meisten Alkylanzien kann Thiotepa die Fertilität bei Frauen und Männern beeinträchtigen. Männliche Patienten sollten vor Beginn der Therapie eine Kryokonservierung von Spermien in Erwägung ziehen und während der Behandlung sowie ein Jahr danach kein Kind zeugen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Besondere Wechselwirkungen mit Thiotepa

Patienten, die mit immunsuppressiven Chemotherapeutika behandelt werden, dürfen keine viralen und bakteriellen Lebendimpfstoffe verabreicht werden. Zwischen der Beendigung der Therapie und der Impfung müssen mindestens drei Monate liegen.

Thiotepa scheint über CYP2B6 und CYP3A4 metabolisiert zu werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit Inhibitoren von CYP2B6 (zum Beispiel Clopidogrel und Ticlopidin) oder CYP3A4 (zum Beispiel Azolantimykotika, Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin sowie Proteasehemmer) können die Plasmakonzentrationen von Thiotepa erhöhen und möglicherweise die Konzentrationen des aktiven Metaboliten TEPA verringern. Die gleichzeitige Verabreichung von Induktoren von Cytochrom P450 (wie zum Beispiel Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital) kann den Metabolismus von Thiotepa steigern und zu erhöhten Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten führen. Deshalb sollten die Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Thiotepa und diesen Arzneimitteln eingehend klinisch überwacht werden.

Thiotepa ist ein schwacher Inhibitor von CYP2B6 und kann daher möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Stoffen erhöhen, die über CYP2B6 metabolisiert werden, wie zum Beispiel Ifosfamid, Tamoxifen, Bupropion, Efavirenz und Cyclophosphamid. CYP2B6 katalysiert die metabolische Konversion von Cyclophosphamid in seine aktive Form 4-Hydroxycyclophosphamid (4-OHCP), und die gleichzeitige Anwendung von Thiotepa kann deshalb zu verminderten Konzentrationen des aktiven 4-OHCP führen. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Thiotepa und diesen Arzneimitteln ein entsprechendes klinisches Monitoring durchgeführt werden.

Gegenanzeigen für die gleichzeitige Anwendung

Gelbfieberimpfstoff: Risiko einer tödlichen generalisierten impfstoffinduzierten Erkrankung.

Generell dürfen Patienten, die mit immunsuppressiven Chemotherapeutika behandelt werden, keine viralen und bakteriellen Lebendimpfstoffe verabreicht werden. Zwischen der Beendigung der Therapie und der Impfung müssen mindestens drei Monate liegen.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Abgeschwächte Lebendimpfstoffe (außer Gelbfieberimpfstoff): Risiko einer systemischen, potenziell tödlichen Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Patienten, die durch ihre Grundkrankheit bereits immungeschwächt sind, erhöht.

Stattdessen sollte ein Impfstoff mit inaktiviertem Virus verwendet werden, soweit dies möglich ist (Poliomyelitis).

Phenytoin: Risiko der Verschlimmerung von Krampfleiden infolge der verminderten Resorption von Phenytoin im Verdauungstrakt durch Zytostatika oder Risiko der verstärkten Toxizität und des Wirksamkeitsverlustes des Zytostatikums durch gesteigerten Metabolismus in der Leber durch Phenytoin.

Gleichzeitige Anwendung zu überdenken

Ciclosporin, Tacrolimus: übermäßige Immunsuppression mit Risiko der Lymphoproliferation.

Alkylierende Chemotherapeutika wie Thiotepa hemmen die Plasma-Pseudocholinesterase um 35 % bis 70 %. Die Wirkung von Succinylcholin kann um 5 bis 15 Minuten verlängert werden.

Thiotepa darf nicht gleichzeitig mit Cyclophosphamid verabreicht werden, wenn beide Arzneimittel Bestandteil derselben Konditionierungsbehandlung sind. TEPADINA muss in diesem Fall nach Abschluss der Cyclophosphamid-Infusion verabreicht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Thiotepa und anderen myelosuppressiven oder myelotoxischen Präparaten (wie etwa Cyclophosphamid, Melphalan, Busulfan, Fludarabin, Treosulfan) kann das Risiko von hämatologischen Nebenwirkungen aufgrund der sich überlappenden Toxizitätsprofile dieser Arzneimittel potenzieren.

Wechselwirkungen bei allen Zytostatika

Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos bei Krebserkrankungen wird häufig eine gerinnungshemmende Behandlung durchgeführt. Die hohe intraindividuelle Variabilität des Gerinnungsstatus während einer Krebserkrankung und die potenzielle Wechselwirkung zwischen oralen Antikoagulanzen und der Krebschemotherapie erfordert eine häufigere Kontrolle des INR-Wertes, falls der Patient mit oralen Antikoagulanzen behandelt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, und vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Thiotepa bei Schwangeren vor. In präklinischen Studien hat sich gezeigt, dass Thiotepa wie die meisten Alkylanzien embryofetale Letalität und Teratogenität verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb ist Thiotepa während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Thiotepa in die Muttermilch übergeht. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften und seiner potenziellen Toxizität für gestillte Neugeborene/Kinder ist das Stillen während der Behandlung mit Thiotepa kontraindiziert.

Fertilität

Wie die meisten Alkylanzien kann Thiotepa die Fertilität bei Frauen und Männern beeinträchtigen. Männliche Patienten sollten vor Beginn der Therapie eine Kryokonservierung von Spermien in Erwägung ziehen und während der Behandlung sowie ein Jahr danach kein Kind zeugen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TEPADINA kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es ist möglich, dass bestimmte Nebenwirkungen von Thiotepa wie Schwindel, Kopfschmerzen und verschwommenes Sehen diese Fähigkeiten beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Thiotepa wurde durch eine Überprüfung der unerwünschten Ereignisse, die in publizierten Daten aus klinischen Studien berichtet wurden, untersucht. In diesen Studien erhielten insgesamt 6.588 erwachsene Patienten und 902 Kinder und Jugendliche eine Behandlung mit Thiotepa zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Schwerwiegende toxische Wirkungen, die das hämatologische, hepatische und respiratorische System betreffen, waren als Folge der Konditionierung und des Transplantationsverfahrens zu erwarten. Hierzu zählen Infektionen und Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), die vor allem bei allogener HSZT die Hauptursachen von Morbidität und Mortalität waren, jedoch nicht in direktem Kausalzusammenhang mit der Konditionierungsbehandlung standen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei den verschiedenen Konditionierungsbehandlungen mit Thiotepa berichtet wurden, sind: Infektionen, Zytopenie, akute GvHD und chronische GvHD, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hämorrhagische Zystitis und Schleimhautentzündung.

Leukenzephalopathie

Fälle von Leukenzephalopathie wurden infolge der Behandlung mit Thiotepa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit mehreren vorausgegangenen Chemotherapien einschließlich Methotrexat und Strahlentherapie beobachtet. Einige Fälle verliefen tödlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erwachsene

Die Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise als mit der Konditionierungsbehandlung mit Thiotepa im Zusammenhang stehend eingestuft wurden und bei erwachsenen Patienten in mehr als einem Einzelfall auftraten, sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Erhöhte Infektionsanfälligkeit Sepsis		Toxisches Schocksyndrom	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie Thrombozytopenie Febrile Neutropenie Anämie Panzytopenie Granulozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems	Akute Graft-versus-Host-Krankheit Chronische Graft-versus-Host-Krankheit	Hypersensitivität		
Endokrine Erkrankungen		Hypopituitarismus		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie Verminderter Appetit Hyperglykämie			
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustand Veränderungen des Geisteszustands	Angst	Delirium Nervosität Halluzination Agitiertheit	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerzen Verschwommenes Sehen Enzephalopathie Krampfanfall Parästhesie	Intrakraniales Aneurysma Extrapyramidale Störung Kognitive Störung Hirnblutung		Leukenzephalopathie
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	Katarakt		

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Hörstörung Ototoxizität Tinnitus			
Herzerkrankungen	Arrhythmie	Tachykardie Herzinsuffizienz	Kardiomyopathie Myokarditis	
Gefäß- erkrankungen	Lymphödem Hypertonie	Blutung Embolie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Idiopathisches Pneumonie- syndrom Epistaxis	Lungenödem Husten Pneumonitis	Hypoxie	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit Stomatitis Ösophagitis Erbrechen Diarrhoe Dyspepsie Bauchschmerzen Enteritis Kolitis	Obstipation Gastrointestinale Perforation Ileus	Gastrointestinales Geschwür	
Leber- und Gallen- erkrankungen	Venookklusive Lebererkrankung Hepatomegalie Gelbsucht			
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Hautausschlag Pruritus Alopezie	Erythem	Pigmentierungs- störung Psoriasis erythrodermica	Schwere toxische Hautreaktionen einschließlich Fälle von Stevens-Johnson Syndrom und Epidermolysis acuta toxica
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Rückenschmerzen Myalgie Arthralgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämorrhagische Zystitis	Dysurie Oligurie Niereninsuffizienz Zystitis Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Azoospermie Amenorrhoe Vaginale Blutung	Menopausale Symptome Weibliche Infertilität Männliche Infertilität		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Asthenie Schüttelfrost Generalisiertes Ödem Entzündung an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Schleimhautentzündung	Multiorganversagen Schmerzen		
Untersuchungen	Gewichtszunahme Bilirubinanstieg Transaminasenanstieg Amylaseanstieg	Kreatininanstieg Anstieg des Blutharnstoffs Anstieg der Gamma-glutamyltransferase Anstieg der alkalischen Phosphatase Anstieg der Aspartatamino-transferase		

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise als mit der Konditionierungsbehandlung mit Thiotepa im Zusammenhang stehend eingestuft wurden und bei Kindern und Jugendlichen in mehr als einem Einzelfall auftraten, sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Erhöhte Infektionsanfälligkeit Sepsis	Thrombozytopenische Purpura	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Febrile Neutropenie Anämie Panzytopenie Granulozytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems	Akute Graft-versus-Host-Krankheit Chronische Graft-versus-Host-Krankheit		
Endokrine Erkrankungen	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypothyroidismus		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie Hyperglykämie		

Psychiatrische Erkrankungen	Veränderungen des Geisteszustands	Geistige Störung aufgrund einer allgemeinmedizinischen Erkrankung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Enzephalopathie Krampfanfall Hirnblutung Gedächtnisbeeinträchtigung Parese	Ataxie	Leukenzephalopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Hörstörung		
Herzerkrankungen	Herzstillstand	Kardiovaskuläre Insuffizienz Herzinsuffizienz	
Gefäßerkrankungen	Blutung	Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pneumonitis	Idiopathisches Pneumoniesyndrom Lungenblutung Lungenödem Epistaxis Hypoxie Atemstillstand	Pulmonale arterielle Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Stomatitis Erbrechen Diarrhoe Bauchschmerzen	Enteritis Darmverschluss	
Leber- und Gallenerkrankungen	Venookklusive Lebererkrankung	Leberversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag Erythem Desquamation Pigmentierungsstörung		Schwere toxische Hautreaktionen einschließlich Fälle von Stevens-Johnson Syndrom und Epidermolysis acuta toxica
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Wachstumsretardierung		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Blasenstörungen	Niereninsuffizienz Hämorrhagische Zystitis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Schleimhautentzündung Schmerzen Multiorganversagen		

Untersuchungen	Bilirubinanstieg Transaminasen- anstieg Kreatininanstieg Anstieg der Aspartat- aminotransferase Anstieg der Alanin- aminotransferase	Anstieg des Blutharnstoffs Abnormale Elektrolytwerte Erhöhung der Prothrombinzeit -Ratio	
----------------	---	--	--

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen von Thiotepa vor. Die wichtigsten Nebenwirkungen, die im Fall einer Überdosierung zu erwarten sind, sind Myeloablation und Panzytopenie.

Es ist kein Antidot für Thiotepa bekannt.

Der hämatologische Status muss engmaschig überwacht werden, und sofern medizinisch indiziert, müssen wirksame unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, alkylierende Mittel, ATC-Code: L01AC01

Wirkmechanismus

Thiotepa ist ein polyfunktionales Zytostatikum, das chemisch und pharmakologisch mit Stickstofflost verwandt ist. Die radiomimetische Wirkung von Thiotepa beruht vermutlich auf der Freisetzung von Ethylenimin-Radikalen, die wie bei der Strahlentherapie die DNA-Bindungen aufbrechen, z. B. durch Alkylierung von Guanin am N-7, Aufbrechen der Verbindung zwischen der Purinbase und dem Zucker und Freisetzung von alkyliertem Guanin.

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

Die Konditionierungsbehandlung muss eine Zytoreduktion und im Idealfall eine Eradikation der Erkrankung herbeiführen. Die dosislimitierende Toxizität von Thiotepa ist die Knochenmarkablation, weshalb vor autologer HSZT eine erhebliche Dosissteigerung möglich ist. Bei allogener HSZT muss die Konditionierung immunsuppressiv und myeloablativ genug sein, um die Wirtsabstoßung des Transplantats zu verhindern. Aufgrund seiner ausgeprägten myeloablativen Eigenschaften verstärkt Thiotepa die Immunsuppression und Myeloablation beim Empfänger und fördert dadurch das Engraftment; dies gleicht den Verlust des GvHD-bedingten GvL-Effektes aus. Als Alkylans bewirkt Thiotepa die ausgeprägteste Hemmung des Tumorzellwachstums *in vitro* bereits bei der kleinsten Steigerung der Arzneimittelkonzentration. Aufgrund seiner fehlenden extramedullären Toxizität trotz Dosissteigerung über den myelotoxischen Bereich hinaus wird Thiotepa seit Jahrzehnten in Kombination mit anderen Chemotherapeutika zur Konditionierung vor autologer oder allogener HSZT angewendet.

Die folgenden Ergebnisse von publizierten klinischen Studien belegen die Wirksamkeit von Thiotepa:

Autologe HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Engraftment: Konditionierungsbehandlungen mit Thiotepa erwiesen sich als myeloablativ.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Ein geschätzter Wert von 43 % nach fünf Jahren bestätigt, dass Konditionierungen, die Thiotepa beinhalten, mit anschließender autologer HSZT wirksame therapeutische Strategien zur Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen sind.

Rezidive: Bei allen Konditionierungen mit Thiotepa wurden Rezidivraten nach mehr als einem Jahr von 60 % oder niedriger berichtet, was von den Ärzten als Schwellenwert für den Nachweis der Wirksamkeit betrachtet wurde. Bei einigen ausgewerteten Konditionierungen lagen die Rezidivraten auch nach 5 Jahren unter 60 %.

Gesamtüberleben (OS): Das Gesamtüberleben betrug 29 % bis 87 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 22 bis 63 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden RRM-Werte von 2,5 % bis 29 % berichtet. Die TRM-Werte lagen im Bereich von 0 % bis 21 % nach 1 Jahr, was die Sicherheit der Konditionierung mit Thiotepa für die autologe HSZT bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bestätigt.

Solide Tumoren

Engraftment: Konditionierungsbehandlungen mit Thiotepa erwiesen sich als myeloablativ.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Die bei Nachbeobachtungszeiten von mehr als 1 Jahr beobachteten Werte bestätigen, dass Konditionierungen mit Thiotepa und anschließender autologer HSZT wirksame Optionen zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren sind.

Rezidive: Bei allen Konditionierungen mit Thiotepa lagen die Rezidivraten nach mehr als einem Jahr unter 60 %, was von den Ärzten als Schwellenwert für den Nachweis der Wirksamkeit betrachtet wurde. In einigen Fällen wurden Rezidivraten von 35 % und 45 % nach 5 bzw. 6 Jahren beobachtet.

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben betrug 30 % bis 87 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 11,7 bis 87 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden RRM-Werte von 0 % bis 2 % berichtet. Die TRM-Werte lagen im Bereich von 0 % bis 7,4 %, was die Sicherheit der Konditionierung mit Thiotepa für die autologe HSZT bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren bestätigt.

Allogene HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Engraftment: Das Engraftment wurde bei allen berichteten Konditionierungen erreicht (92 % - 100 %) und trat zum erwarteten Zeitpunkt ein. Daraus ergibt sich, dass Konditionierungen mit Thiotepa myeloablativ sind.

GvHD (Graft-versus-Host-Krankheit): Alle ausgewerteten Konditionierungen führten zu einer niedrigen Inzidenz von akuten GvHD des Grades III-IV (4 % bis 24 %).

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Die bei Nachbeobachtungszeiten von mehr als 1 Jahr und bis zu 5 Jahren beobachteten Werte bestätigen, dass Konditionierungen mit Thiotepa und anschließender allogener HSZT wirksame Optionen zur Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen sind.

Rezidive: Bei allen Konditionierungen, die Thiotepa beinhalteten, wurden Rezidivraten nach mehr als 1 Jahr von unter 40 % berichtet, was von den Ärzten als Schwellenwert für den Nachweis der Wirksamkeit betrachtet wurde. In einigen Fällen lagen die Rezidivraten auch nach 5 und 10 Jahren unter 40 %.

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben betrug 31 % bis 81 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 7,3 bis 120 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden niedrige Werte beobachtet, was die Sicherheit der Konditionierungen mit Thiotepa für die allogene HSZT bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bestätigt.

Kinder und Jugendliche

Autologe HSZT

Solide Tumoren

Engraftment: Das Engraftment wurde bei allen berichteten Konditionierungen mit Thiotepa erreicht.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Bei einer Nachbeobachtungszeit von 36 bis 57 Monaten lag das krankheitsfreie Überleben in den berichteten Studien im Bereich von 46 % bis 70 %. In Anbetracht dessen, dass alle Patienten wegen soliden Hochrisiko-Tumoren behandelt wurden, bestätigen die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben, dass Konditionierungen mit Thiotepa und anschließender autologer HSZT wirksame therapeutische Strategien zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren sind.

Rezidive: Bei allen berichteten Konditionierungen mit Thiotepa lagen die Rezidivraten nach 12 bis 57 Monaten im Bereich von 33 % bis 57 %. Da alle Patienten an einem bereits rezidierten soliden Tumor bzw. einem soliden Tumor mit ungünstiger Prognose litten, belegen diese Werte die Wirksamkeit von Konditionierungen auf der Basis von Thiotepa.

Gesamtüberleben (OS): Das Gesamtüberleben betrug 17 % bis 84 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 12,3 bis 99,6 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden RRM-Werte von 0 % bis 26,7 % berichtet. Die TRM-Werte lagen im Bereich von 0 % bis 18 %, was die Sicherheit der Konditionierung mit Thiotepa für die autologe HSZT bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren bestätigt.

Allogene HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Engraftment: Das Engraftment wurde bei allen ausgewerteten Konditionierungen mit Thiotepa mit einer Erfolgsrate von 96 % - 100 % erreicht. Die hämatologische Erholung trat innerhalb der erwarteten Zeit ein.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Es wurden Werte von 40 % - 75 % bei Nachbeobachtungszeiten von mehr als 1 Jahr beobachtet. Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben bestätigen, dass Konditionierungen mit Thiotepa und anschließender allogener HSZT wirksame therapeutische Strategien zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit hämatologischen Erkrankungen sind.

Rezidive: Bei allen berichteten Konditionierungen mit Thiotepa lag die Rezidivrate im Bereich von 15 % - 44 %. Diese Daten belegen die Wirksamkeit von Konditionierungen auf der Basis von Thiotepa bei allen hämatologischen Erkrankungen.

Gesamtüberleben (OS): Das Gesamtüberleben betrug 50 % bis 100 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 9,4 bis 121 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden RRM-Werte von 0 % bis 2,5 % berichtet. Die TRM-Werte lagen im Bereich von 0 % bis 30 %, was die Sicherheit der Konditionierung mit Thiotepa für die allogene HSZT bei pädiatrischen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bestätigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Thiotepa wird unzuverlässig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert: Aufgrund seiner Säureinstabilität wird Thiotepa nicht oral angewendet.

Verteilung

Thiotepa ist eine stark lipophile Substanz. Nach intravenöser Verabreichung entsprechen die Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs einem Zwei-Kompartiment-Modell mit rascher Verteilungsphase. Das Verteilungsvolumen von Thiotepa ist hoch. Es werden Werte im Bereich von 40,8 l/m² bis 75 l/m² angegeben, was auf eine Verteilung im Ganzkörperwasser hindeutet. Das apparente Verteilungsvolumen von Thiotepa scheint unabhängig von der verabreichten Dosis zu sein. Die nicht proteingebundene Fraktion im Plasma beträgt 70-90 %; es wird eine unwesentliche Bindung von Thiotepa an Gammaglobulin und eine minimale Albuminbindung (10-30 %) in der Literatur angegeben.

Nach intravenöser Anwendung ist die Konzentration des Arzneimittels im Liquor fast genauso hoch wie im Plasma. Das mittlere Verhältnis der AUC für Thiotepa im Liquor zu der im Plasma beträgt 0,93. Die Liquor- und Plasmakonzentrationen von TEPA, dem ersten angegebenen aktiven Metaboliten von Thiotepa, liegen über den Konzentrationen der Muttersubstanz.

Biotransformation

Thiotepa unterliegt einem schnellen und umfassenden Metabolismus in der Leber, und innerhalb von 1 Stunde nach der Infusion waren Metaboliten im Urin nachweisbar. Die Metaboliten sind aktive Alkylanzien, doch die Rolle, die sie bei der Antitumoraktivität von Thiotepa spielen, ist noch unklar. Thiotepa unterliegt einer oxidativen Desulfurierung durch die Cytochrom P450 CYP2B- und CYP3A-Isoenzymfamilien zum wichtigsten und aktiven Metaboliten TEPA (Triethylenphosphoramid). Die ausgeschiedene Gesamtmenge von Thiotepa und seiner identifizierten Metaboliten macht 54-100 % der Gesamt-Alkylierungsaktivität aus, was auf das Vorhandensein von weiteren alkylierenden Metaboliten hindeutet. Bei der Konversion von GSH-Konjugaten zu N-Acetylcystein-Konjugaten werden GSH, Cysteinylglycin und Cystein-Konjugate gebildet. Diese Metaboliten finden sich nicht im Urin, und werden, wenn sie entstehen, wahrscheinlich in der Galle ausgeschieden oder als Zwischenmetaboliten rasch zu Thiotepa-mercaptopurin konvertiert.

Elimination

Die Gesamtclearance von Thiotepa lag im Bereich von 11,4 bis 23,2 l/h/m². Die Eliminationshalbwertszeit schwankte von 1,5 bis 4,1 Stunden. Die identifizierten Metaboliten TEPA, Monochlorotepa und Thiotepa-mercaptopurin werden im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung von Thiotepa und TEPA im Urin ist nach 6 bzw. 8 Stunden nahezu abgeschlossen. Die mittlere Wiederfindung von Thiotepa und seinen Metaboliten im Urin beträgt 0,5 % für den unveränderten Wirkstoff und Monochlorotepa sowie 11 % für TEPA und Thiotepa-mercaptopurin.

Linearität/Nicht-Linearität

Es gibt keine klaren Hinweise auf eine Sättigung der metabolischen Clearancemechanismen bei hohen Dosen von Thiotepa.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von hochdosiertem Thiotepa bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren scheint nicht von der Pharmakokinetik bei Kindern, die mit 75 mg/m² behandelt werden, oder Erwachsenen, die ähnliche Dosen erhalten, abzuweichen.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Elimination von Thiotepa wurden nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf den Metabolismus und die Elimination von Thiotepa wurden nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine konventionellen Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe durchgeführt.

Thiotepa hat sich *in vitro* und *in vivo* als genotoxisch und bei Mäusen und Ratten als karzinogen erwiesen.

Thiotepa beeinträchtigte bei männlichen Mäusen die Fertilität und die Spermatogenese sowie bei weiblichen Mäusen die Ovarialfunktion. Es war bei Mäusen und Ratten teratogen und bei Kaninchen fetolethal. Diese Wirkungen wurden bei Dosen beobachtet, die niedriger als die bei Menschen verwendeten Dosen waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine. .

6.2 Inkompatibilitäten

TEPADINA ist in sauren Medien instabil.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution und bis zur Anwendung wurde, wenn bei 2 °C–8 °C gelagert, bis zu 8 Stunden nachgewiesen.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung bis zur Anwendung wurde, wenn bei 2 °C–8 °C gelagert, bis zu 24 Stunden und, wenn bei 25 °C gelagert, bis zu 4 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt unmittelbar nach der Verdünnung verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise die oben angegebenen Bedingungen nicht überschreiten sollten, obwohl die Rekonstitution unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus klarem Typ-I-Glas mit einem Brombutylgummi-Stopfen; enthält 15 mg Thiotepa.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von TEPADINA

Die einschlägigen Vorschriften für die Handhabung und Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden. Sämtliche Zubereitungsschritte erfordern eine streng aseptische Arbeitsweise, vorzugsweise an einer Sicherheitswerkbank mit vertikaler Laminarströmung.

Wie andere Zytostatika müssen TEPADINA-Lösungen vorsichtig gehandhabt und zubereitet werden, um versehentlichen Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten zu vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt mit Thiotepa kann es zu lokalen Reaktionen kommen. Es wird empfohlen, bei der Zubereitung der Infusionslösung Handschuhe zu tragen. Falls die Thiotepa-Lösung versehentlich auf die Haut gelangt, muss die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls Thiotepa versehentlich mit Schleimhaut in Kontakt kommt, muss diese gründlich mit Wasser gespült werden.

Rekonstitution

TEPADINA muss mit 1,5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. In eine Spritze mit Nadel aseptisch 1,5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke aufziehen. Den Inhalt der Spritze durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche injizieren. Die Spritze mit der Nadel herausziehen und den Inhalt der Durchstechflasche durch mehrmaliges Umdrehen mischen. Nur farblose Lösungen ohne erkennbare Partikel dürfen verwendet werden. Wiederhergestellte Lösungen könnten Opaleszenz zeigen; solche Lösungen sind immer noch zulässig.

Weiterverdünnung im Infusionsbeutel

Die rekonstituierte Lösung ist hypotonisch und muss vor der Anwendung mit 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (1000 ml bei einer Dosis von über 500 mg) bzw. mit einem entsprechenden Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung, mit dem eine Endkonzentration TEPADINA zwischen 0,5 und 1 mg/ml erreicht wird, weiterverdünnt werden.

Anwendung

Die Infusionslösung TEPADINA sollte für besondere Aspekte vor der Anwendung einer Sichtkontrolle unterzogen werden. Lösungen, welche Fällungsprodukte enthalten, sollen vermieden werden. Vor und nach jeder Infusion sollte der Verweilkatheter mit etwa 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült werden.

Die Infusionslösung muss auf Patienten über ein Infusionsbesteck mit einem 0,2-µm-Inline-Filter verabreicht werden. Die Filterung verändert nicht den Wirkstoffgehalt der Lösung.

Entsorgung

TEPADINA ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/10/622/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. März 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPADINA 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 100 mg Thiotepa.

Nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml Lösung 10 mg Thiotepa (10 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TEPADINA wird in Kombination mit anderen Chemotherapeutika angewendet:

- mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung (GKB) zur Konditionierung vor allogener oder autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) für die Behandlung von hämatologischen Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern;
- wenn eine hochdosierte Chemotherapie mit anschließender HSZT zur Behandlung von soliden Tumoren bei Erwachsenen und Kindern angezeigt ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von TEPADINA muss unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung mit der Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation hat.

Dosierung

TEPADINA wird in verschiedenen Dosierungen in Kombination mit anderen Chemotherapeutika bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder soliden Tumoren vor der HSZT angewendet.

Die Dosierung von TEPADINA bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen richtet sich nach der Art der HSZT (autolog oder allogon) und der Erkrankung.

Erwachsene

AUTOLOGE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 300 mg/m²/Tag (8,10 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 900 mg/m² (24,32 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LYMPHOM

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 300 mg/m²/Tag (8,10 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 900 mg/m² (24,32 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZENTRALNERVENSYSTEM(ZNS)-LYMPHOM

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

MULTIPLES MYELOM

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg/m²/Tag (4,05 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Solide Tumoren

Die empfohlene Dosis bei soliden Tumoren beträgt 120 mg/m²/Tag (3,24 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 2 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 800 mg/m² (21,62 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

BRUSTKREBS

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg/m²/Tag (3,24 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 800 mg/m² (21,62 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZNS-TUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 3 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

OVARIALKARZINOM

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 500 mg/m² (13,51 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

KEIMZELLTUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg/m²/Tag (4,05 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ALLOGENE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 481 mg/m²/Tag (13 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 555 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LYMPHOM

Die empfohlene Dosis bei Lymphom beträgt 370 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

MULTIPLES MYELOM

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 185 mg/m² (5 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LEUKÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 481 mg/m²/Tag (13 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 555 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

THALASSÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 370 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Kinder und Jugendliche

AUTOLOGE HSZT

Solide Tumoren

Die empfohlene Dosis bei soliden Tumoren beträgt 150 mg/m²/Tag (6 mg/kg/Tag) bis 350 mg/m²/Tag (14 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 1.050 mg/m² (42 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZNS-TUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag) bis 350 mg/m²/Tag (14 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 1.050 mg/m² (42 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ALLOGENE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 375 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LEUKÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

THALASSÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg/m²/Tag (8 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

REFRAKTÄRE ZYTOPENIE

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 375 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

GENETISCHE KRANKHEITEN

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

SICHELZELLENANÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Da Thiotepa und seine Metaboliten jedoch nur in geringen Mengen im Urin ausgeschieden werden, wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Dennoch ist bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Thiotepa wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Da Thiotepa vor allem durch die Leber metabolisiert wird, ist Vorsicht geboten, wenn Thiotepa bei Patienten mit vorbestehender Beeinträchtigung der Leberfunktion angewendet wird, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Bei vorübergehenden Veränderungen von Leberparametern wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Die Anwendung von Thiotepa wurde nicht speziell bei älteren Patienten untersucht. In klinischen Studien erhielten jedoch Patienten im Alter von über 65 Jahren dieselbe kumulative Dosis wie die anderen Patienten. Es wurde keine Dosisanpassung für notwendig erachtet.

Art der Anwendung

TEPADINA muss von einer ausgebildeten medizinischen Fachkraft als 2-4-stündige intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.

Jede Durchstechflasche TEPADINA muss mit 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das Gesamtvolumen der zu verabreichenden, rekonstituierten Durchstechflaschen sollte vor der Anwendung mit 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (1000 ml bei einer Dosis von über 500 mg) weiterverdünnt werden. Wenn die Dosis bei Kindern unter 250 mg liegt, ist ein entsprechendes Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verwenden, mit dem eine Endkonzentration TEPADINA zwischen 0,5 und 1 mg/ml erreicht wird. Anweisungen zur Rekonstitution und Weiterverdünnung vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Bei versehentlichem Kontakt mit Thiotepa kann es zu lokalen Reaktionen kommen. Deshalb wird empfohlen, bei der Zubereitung der Infusionslösung Handschuhe zu tragen. Falls die Thiotepa-Lösung versehentlich auf die Haut gelangt, muss die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls Thiotepa versehentlich mit Schleimhaut in Kontakt kommt, muss diese gründlich mit Wasser gespült werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieberimpfstoff sowie mit viralen und bakteriellen Lebendimpfstoffen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Folge der Behandlung mit Thiotepa in der empfohlenen Dosis und mit dem empfohlenen Behandlungsschema ist eine ausgeprägte Myelosuppression bei allen Patienten. Eine schwere Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie können alleine oder kombiniert auftreten. Das

Blutbild, einschließlich des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl, muss während der Behandlung und bis zur Normalisierung des Blutbildes häufig kontrolliert werden. Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen sowie Wachstumsfaktoren, wie der Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF), sollten eingesetzt werden, sofern medizinisch angezeigt. Während der Therapie mit Thiotepa und für die Dauer von mindestens 30 Tagen nach der Transplantation sollte täglich die Leukozyten- und Thrombozytenzahl kontrolliert werden.

Die prophylaktische oder empirische Anwendung von Antiinfektiva (antibakteriell, antimykotisch, antiviral) sollte zur Prävention und Behandlung von Infektionen während der Dauer der Neutropenie erwogen werden.

Thiotepa wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Da Thiotepa vor allem durch die Leber metabolisiert wird, ist Vorsicht geboten, wenn Thiotepa bei Patienten mit vorbestehender Beeinträchtigung der Leberfunktion angewendet wird, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Um eine Hepatotoxizität frühzeitig zu erkennen, wird bei der Behandlung dieser Patienten eine regelmäßige Kontrolle der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase und von Bilirubin nach der Transplantation empfohlen.

Bei Patienten, die zuvor eine Strahlentherapie, drei oder mehr Zyklen Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erhalten haben, kann ein erhöhtes Risiko für eine venookklusive Lebererkrankung bestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten. Die Herzfunktion muss bei Patienten, die mit Thiotepa behandelt werden, regelmäßig überwacht werden.

Bei Patienten mit Nierenerkrankungen in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten. Während der Therapie mit Thiotepa sollte eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.

Thiotepa kann eine pulmonale Toxizität verursachen, die die Lungentoxizität anderer Zytostatika (Busulfan, Fludarabin und Cyclophosphamid) verstärken kann (siehe Abschnitt 4.8).

Eine frühere Gehirnbestrahlung oder kraniospinale Bestrahlung kann schwere toxische Reaktionen begünstigen (wie z. B. eine Enzephalopathie).

Der Patient muss über das erhöhte Risiko für eine sekundäre Krebserkrankung durch Thiotepa, ein bekanntes Karzinogen bei Menschen, aufgeklärt werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen (außer Gelbfieberimpfstoffen), Phenytoin und Fosphenytoin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Thiotepa darf nicht gleichzeitig mit Cyclophosphamid verabreicht werden, wenn beide Arzneimittel Bestandteil derselben Konditionierungsbehandlung sind. TEPADINA muss in diesem Fall nach Abschluss der Cyclophosphamid-Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiotepa und CYP2B6- oder CYP3A4-Inhibitoren sollten die Patienten sorgfältig klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wie die meisten Alkylanzien kann Thiotepa die Fertilität bei Frauen und Männern beeinträchtigen. Männliche Patienten sollten vor Beginn der Therapie eine Kryokonservierung von Spermien in Erwägung ziehen und während der Behandlung sowie ein Jahr danach kein Kind zeugen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Besondere Wechselwirkungen mit Thiotepa

Patienten, die mit immunsuppressiven Chemotherapeutika behandelt werden, dürfen keine viralen und bakteriellen Lebendimpfstoffe verabreicht werden. Zwischen der Beendigung der Therapie und der Impfung müssen mindestens drei Monate liegen.

Thiotepa scheint über CYP2B6 und CYP3A4 metabolisiert zu werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit Inhibitoren von CYP2B6 (zum Beispiel Clopidogrel und Ticlopidin) oder CYP3A4 (zum Beispiel Azolantimykotika, Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin sowie Proteasehemmer) können die Plasmakonzentrationen von Thiotepa erhöhen und möglicherweise die Konzentrationen des aktiven Metaboliten TEPA verringern. Die gleichzeitige Verabreichung von Induktoren von Cytochrom P450 (wie zum Beispiel Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital) kann den Metabolismus von Thiotepa steigern und zu erhöhten Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten führen. Deshalb sollten die Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Thiotepa und diesen Arzneimitteln eingehend klinisch überwacht werden.

Thiotepa ist ein schwacher Inhibitor von CYP2B6 und kann daher möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Stoffen erhöhen, die über CYP2B6 metabolisiert werden, wie zum Beispiel Ifosfamid, Tamoxifen, Bupropion, Efavirenz und Cyclophosphamid. CYP2B6 katalysiert die metabolische Konversion von Cyclophosphamid in seine aktive Form 4-Hydroxycyclophosphamid (4-OHCP), und die gleichzeitige Anwendung von Thiotepa kann deshalb zu verminderten Konzentrationen des aktiven 4-OHCP führen. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Thiotepa und diesen Arzneimitteln ein entsprechendes klinisches Monitoring durchgeführt werden.

Gegenanzeigen für die gleichzeitige Anwendung

Gelbfieberimpfstoff: Risiko einer tödlichen generalisierten impfstoffinduzierten Erkrankung.

Generell dürfen Patienten, die mit immunsuppressiven Chemotherapeutika behandelt werden, keine viralen und bakteriellen Lebendimpfstoffe verabreicht werden. Zwischen der Beendigung der Therapie und der Impfung müssen mindestens drei Monate liegen.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Abgeschwächte Lebendimpfstoffe (außer Gelbfieberimpfstoff): Risiko einer systemischen, potenziell tödlichen Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Patienten, die durch ihre Grundkrankheit bereits immungeschwächt sind, erhöht.

Stattdessen sollte ein Impfstoff mit inaktiviertem Virus verwendet werden, soweit dies möglich ist (Poliomyelitis).

Phenytoin: Risiko der Verschlimmerung von Krampfleiden infolge der verminderten Resorption von Phenytoin im Verdauungstrakt durch Zytostatika oder Risiko der verstärkten Toxizität und des Wirksamkeitsverlustes des Zytostatikums durch gesteigerten Metabolismus in der Leber durch Phenytoin.

Gleichzeitige Anwendung zu überdenken

Ciclosporin, Tacrolimus: übermäßige Immunsuppression mit Risiko der Lymphoproliferation.

Alkylierende Chemotherapeutika wie Thiotepa hemmen die Plasma-Pseudocholinesterase um 35 % bis 70 %. Die Wirkung von Succinylcholin kann um 5 bis 15 Minuten verlängert werden.

Thiotepa darf nicht gleichzeitig mit Cyclophosphamid verabreicht werden, wenn beide Arzneimittel Bestandteil derselben Konditionierungsbehandlung sind. TEPADINA muss in diesem Fall nach Abschluss der Cyclophosphamid-Infusion verabreicht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Thiotepa und anderen myelosuppressiven oder myelotoxischen Präparaten (wie etwa Cyclophosphamid, Melphalan, Busulfan, Fludarabin, Treosulfan) kann das Risiko von hämatologischen Nebenwirkungen aufgrund der sich überlappenden Toxizitätsprofile dieser Arzneimittel potenzieren.

Wechselwirkungen bei allen Zytostatika

Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos bei Krebserkrankungen wird häufig eine gerinnungshemmende Behandlung durchgeführt. Die hohe intraindividuelle Variabilität des Gerinnungsstatus während einer Krebserkrankung und die potenzielle Wechselwirkung zwischen oralen Antikoagulanzen und der Krebschemotherapie erfordert eine häufigere Kontrolle des INR-Wertes, falls der Patient mit oralen Antikoagulanzen behandelt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, und vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Thiotepa bei Schwangeren vor. In präklinischen Studien hat sich gezeigt, dass Thiotepa wie die meisten Alkylanzien embryofetale Letalität und Teratogenität verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb ist Thiotepa während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Thiotepa in die Muttermilch übergeht. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften und seiner potenziellen Toxizität für gestillte Neugeborene/Kinder ist das Stillen während der Behandlung mit Thiotepa kontraindiziert.

Fertilität

Wie die meisten Alkylanzien kann Thiotepa die Fertilität bei Frauen und Männern beeinträchtigen. Männliche Patienten sollten vor Beginn der Therapie eine Kryokonservierung von Spermien in Erwägung ziehen und während der Behandlung sowie ein Jahr danach kein Kind zeugen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TEPADINA kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es ist möglich, dass bestimmte Nebenwirkungen von Thiotepa wie Schwindel, Kopfschmerzen und verschwommenes Sehen diese Fähigkeiten beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Thiotepa wurde durch eine Überprüfung der unerwünschten Ereignisse, die in publizierten Daten aus klinischen Studien berichtet wurden, untersucht. In diesen Studien erhielten insgesamt 6.588 erwachsene Patienten und 902 Kinder und Jugendliche eine Behandlung mit Thiotepa zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Schwerwiegende toxische Wirkungen, die das hämatologische, hepatische und respiratorische System betreffen, waren als Folge der Konditionierung und des Transplantationsverfahrens zu erwarten. Hierzu zählen Infektionen und Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), die vor allem bei allogener HSZT die Hauptursachen von Morbidität und Mortalität waren, jedoch nicht in direktem Kausalzusammenhang mit der Konditionierungsbehandlung standen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei den verschiedenen Konditionierungsbehandlungen mit Thiotepa berichtet wurden, sind: Infektionen, Zytopenie, akute GvHD und chronische GvHD, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hämorrhagische Zystitis und Schleimhautentzündung.

Leukenzephalopathie

Fälle von Leukenzephalopathie wurden infolge der Behandlung mit Thiotepa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit mehreren vorausgegangenen Chemotherapien einschließlich Methotrexat und Strahlentherapie beobachtet. Einige Fälle verliefen tödlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erwachsene

Die Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise als mit der Konditionierungsbehandlung mit Thiotepa im Zusammenhang stehend eingestuft wurden und bei erwachsenen Patienten in mehr als einem Einzelfall auftraten, sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Erhöhte Infektionsanfälligkeit Sepsis		Toxisches Schocksyndrom	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie Thrombozytopenie Febrile Neutropenie Anämie Panzytopenie Granulozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems	Akute Graft-versus-Host-Krankheit Chronische Graft-versus-Host-Krankheit	Hypersensitivität		
Endokrine Erkrankungen		Hypopituitarismus		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie Verminderter Appetit Hyperglykämie			
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustand Veränderungen des Geisteszustands	Angst	Delirium Nervosität Halluzination Agitiertheit	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerzen Verschwommenes Sehen Enzephalopathie Krampfanfall Parästhesie	Intrakraniales Aneurysma Extrapyramidale Störung Kognitive Störung Hirnblutung		Leukenzephalopathie
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	Katarakt		

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Hörstörung Ototoxizität Tinnitus			
Herzerkrankungen	Arrhythmie	Tachykardie Herzinsuffizienz	Kardiomyopathie Myokarditis	
Gefäß- erkrankungen	Lymphödem Hypertonie	Blutung Embolie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Idiopathisches Pneumoniesyndrom Epistaxis	Lungenödem Husten Pneumonitis	Hypoxie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Stomatitis Ösophagitis Erbrechen Diarrhoe Dyspepsie Bauchschmerzen Enteritis Kolitis	Obstipation Gastrointestinale Perforation Ileus	Gastrointestinales Geschwür	
Leber- und Gallenerkrankungen	Venookklusive Lebererkrankung Hepatomegalie Gelbsucht			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag Pruritus Alopezie	Erythem	Pigmentierungsstörung Psoriasis erythrodermica	Schwere toxische Hautreaktionen einschließlich Fälle von Stevens-Johnson Syndrom und Epidermolysis acuta toxica
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Rückenschmerzen Myalgie Arthralgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämorrhagische Zystitis	Dysurie Oligurie Niereninsuffizienz Zystitis Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Azoospermie Amenorrhoe Vaginale Blutung	Menopausale Symptome Weibliche Infertilität Männliche Infertilität		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Asthenie Schüttelfrost Generalisiertes Ödem Entzündung an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Schleimhautentzündung	Multiorganversagen Schmerzen		
Untersuchungen	Gewichtszunahme Bilirubinanstieg Transaminasenanstieg Amylaseanstieg	Kreatininanstieg Anstieg des Blutharnstoffs Anstieg der Gamma-glutamyltransferase Anstieg der alkalischen Phosphatase Anstieg der Aspartataminotransferase		

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise als mit der Konditionierungsbehandlung mit Thiotepa im Zusammenhang stehend eingestuft wurden und bei Kindern und Jugendlichen in mehr als einem Einzelfall auftraten, sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Erhöhte Infektionsanfälligkeit Sepsis	Thrombozytopenische Purpura	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Behandlungsbedingtes sekundäres Malignom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Febrile Neutropenie Anämie Panzytopenie Granulozytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems	Akute Graft-versus-Host-Krankheit Chronische Graft-versus-Host-Krankheit		
Endokrine Erkrankungen	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypothyroidismus		

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen	Veränderungen des Geisteszustands	Geistige Störung aufgrund einer allgemeinmedizinischen Erkrankung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Enzephalopathie Krampfanfall Hirnblutung Gedächtnisbeeinträchtigung Parese	Ataxie	Leukenzephalopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Hörstörung		
Herzerkrankungen	Herzstillstand	Kardiovaskuläre Insuffizienz Herzinsuffizienz	
Gefäßerkrankungen	Blutung	Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pneumonitis	Idiopathisches Pneumoniesyndrom Lungenblutung Lungenödem Epistaxis Hypoxie Atemstillstand	Pulmonale arterielle Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Stomatitis Erbrechen Diarrhoe Bauchschmerzen	Enteritis Darmverschluss	
Leber- und Gallenerkrankungen	Venookklusive Lebererkrankung	Leberversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag Erythem Desquamation Pigmentierungsstörung		Schwere toxische Hautreaktionen einschließlich Fälle von Stevens-Johnson Syndrom und Epidermolysis acuta toxica
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Wachstumsretardierung		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Blasenstörungen	Niereninsuffizienz Hämorrhagische Zystitis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Schleimhautentzündung Schmerzen Multiorganversagen		

Untersuchungen	Bilirubinanstieg Transaminasen- anstieg Kreatininanstieg Anstieg der Aspartat- aminotransferase Anstieg der Alanin- aminotransferase	Anstieg des Blutharnstoffs Abnormale Elektrolytwerte Erhöhung der Prothrombinzeit- Ratio	
----------------	---	--	--

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen von Thiotepa vor. Die wichtigsten Nebenwirkungen, die im Fall einer Überdosierung zu erwarten sind, sind Myeloablation und Panzytopenie.

Es ist kein Antidot für Thiotepa bekannt.

Der hämatologische Status muss engmaschig überwacht werden, und sofern medizinisch indiziert, müssen wirksame unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, alkylierende Mittel, ATC-Code: L01AC01

Wirkmechanismus

Thiotepa ist ein polyfunktionales Zytostatikum, das chemisch und pharmakologisch mit Stickstofflost verwandt ist. Die radiomimetische Wirkung von Thiotepa beruht vermutlich auf der Freisetzung von Ethylenimin-Radikalen, die wie bei der Strahlentherapie die DNA-Bindungen aufbrechen, z. B. durch Alkylierung von Guanin am N-7, Aufbrechen der Verbindung zwischen der Purinbase und dem Zucker und Freisetzung von alkyliertem Guanin.

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

Die Konditionierungsbehandlung muss eine Zytoreduktion und im Idealfall eine Eradikation der Erkrankung herbeiführen. Die dosislimitierende Toxizität von Thiotepa ist die Knochenmarkablation, weshalb vor autologer HSZT eine erhebliche Dosissteigerung möglich ist. Bei allogener HSZT muss die Konditionierung immunsuppressiv und myeloablativ genug sein, um die Wirtsabstoßung des Transplantats zu verhindern. Aufgrund seiner ausgeprägten myeloablativen Eigenschaften verstärkt Thiotepa die Immunsuppression und Myeloablation beim Empfänger und fördert dadurch das Engraftment; dies gleicht den Verlust des GvHD-bedingten GvL-Effektes aus. Als Alkylans bewirkt Thiotepa die ausgeprägteste Hemmung des Tumorzellwachstums *in vitro* bereits bei der kleinsten Steigerung der Arzneimittelkonzentration. Aufgrund seiner fehlenden extramedullären Toxizität trotz Dosissteigerung über den myelotoxischen Bereich hinaus wird Thiotepa seit Jahrzehnten in Kombination mit anderen Chemotherapeutika zur Konditionierung vor autologer oder allogener HSZT angewendet.

Die folgenden Ergebnisse von publizierten klinischen Studien belegen die Wirksamkeit von Thiotepa:

Autologe HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Engraftment: Konditionierungsbehandlungen mit Thiotepa erwiesen sich als myeloablativ.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Ein geschätzter Wert von 43 % nach fünf Jahren bestätigt, dass Konditionierungen, die Thiotepa beinhalten, mit anschließender autologer HSZT wirksame therapeutische Strategien zur Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen sind.

Rezidive: Bei allen Konditionierungen mit Thiotepa wurden Rezidivraten nach mehr als einem Jahr von 60 % oder niedriger berichtet, was von den Ärzten als Schwellenwert für den Nachweis der Wirksamkeit betrachtet wurde. Bei einigen ausgewerteten Konditionierungen lagen die Rezidivraten auch nach 5 Jahren unter 60 %.

Gesamtüberleben (OS): Das Gesamtüberleben betrug 29 % bis 87 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 22 bis 63 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden RRM-Werte von 2,5 % bis 29 % berichtet. Die TRM-Werte lagen im Bereich von 0 % bis 21 % nach 1 Jahr, was die Sicherheit der Konditionierung mit Thiotepa für die autologe HSZT bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bestätigt.

Solide Tumoren

Engraftment: Konditionierungsbehandlungen mit Thiotepa erwiesen sich als myeloablativ.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Die bei Nachbeobachtungszeiten von mehr als 1 Jahr beobachteten Werte bestätigen, dass Konditionierungen mit Thiotepa und anschließender autologer HSZT wirksame Optionen zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren sind.

Rezidive: Bei allen Konditionierungen mit Thiotepa lagen die Rezidivraten nach mehr als einem Jahr unter 60 %, was von den Ärzten als Schwellenwert für den Nachweis der Wirksamkeit betrachtet wurde. In einigen Fällen wurden Rezidivraten von 35 % und 45 % nach 5 bzw. 6 Jahren beobachtet.

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben betrug 30 % bis 87 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 11,7 bis 87 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden RRM-Werte von 0 % bis 2 % berichtet. Die TRM-Werte lagen im Bereich von 0 % bis 7,4 %, was die Sicherheit der Konditionierung mit Thiotepa für die autologe HSZT bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren bestätigt.

Allogene HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Engraftment: Das Engraftment wurde bei allen berichteten Konditionierungen erreicht (92 % - 100 %) und trat zum erwarteten Zeitpunkt ein. Daraus ergibt sich, dass Konditionierungen mit Thiotepa myeloablativ sind.

GvHD (Graft-versus-Host-Krankheit): Alle ausgewerteten Konditionierungen führten zu einer niedrigen Inzidenz von akuten GvHD des Grades III-IV (4 % bis 24 %).

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Die bei Nachbeobachtungszeiten von mehr als 1 Jahr und bis zu 5 Jahren beobachteten Werte bestätigen, dass Konditionierungen mit Thiotepa und anschließender allogener HSZT wirksame Optionen zur Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen sind.

Rezidive: Bei allen Konditionierungen, die Thiotepa beinhalteten, wurden Rezidivraten nach mehr als 1 Jahr von unter 40 % berichtet, was von den Ärzten als Schwellenwert für den Nachweis der Wirksamkeit betrachtet wurde. In einigen Fällen lagen die Rezidivraten auch nach 5 und 10 Jahren unter 40 %.

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben betrug 31 % bis 81 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 7,3 bis 120 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden niedrige Werte beobachtet, was die Sicherheit der Konditionierungen mit Thiotepa für die allogene HSZT bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bestätigt.

Kinder und Jugendliche

Autologe HSZT

Solide Tumoren

Engraftment: Das Engraftment wurde bei allen berichteten Konditionierungen mit Thiotepa erreicht.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Bei einer Nachbeobachtungszeit von 36 bis 57 Monaten lag das krankheitsfreie Überleben in den berichteten Studien im Bereich von 46 % bis 70 %. In Anbetracht dessen, dass alle Patienten wegen soliden Hochrisiko-Tumoren behandelt wurden, bestätigen die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben, dass Konditionierungen mit Thiotepa und anschließender autologer HSZT wirksame therapeutische Strategien zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren sind.

Rezidive: Bei allen berichteten Konditionierungen mit Thiotepa lagen die Rezidivraten nach 12 bis 57 Monaten im Bereich von 33 % bis 57 %. Da alle Patienten an einem bereits rezidivierten soliden Tumor bzw. einem soliden Tumor mit ungünstiger Prognose litten, belegen diese Werte die Wirksamkeit von Konditionierungen auf der Basis von Thiotepa.

Gesamtüberleben (OS): Das Gesamtüberleben betrug 17 % bis 84 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 12,3 bis 99,6 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden RRM-Werte von 0 % bis 26,7 % berichtet. Die TRM-Werte lagen im Bereich von 0 % bis 18 %, was die Sicherheit der Konditionierung mit Thiotepa für die autologe HSZT bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren bestätigt.

Allogene HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Engraftment: Das Engraftment wurde bei allen ausgewerteten Konditionierungen mit Thiotepa mit einer Erfolgsrate von 96 % - 100 % erreicht. Die hämatologische Erholung trat innerhalb der erwarteten Zeit ein.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Es wurden Werte von 40 % - 75 % bei Nachbeobachtungszeiten von mehr als 1 Jahr beobachtet. Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben bestätigen, dass Konditionierungen mit Thiotepa und anschließender allogener HSZT wirksame therapeutische Strategien zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit hämatologischen Erkrankungen sind.

Rezidive: Bei allen berichteten Konditionierungen mit Thiotepa lag die Rezidivrate im Bereich von 15 % - 44 %. Diese Daten belegen die Wirksamkeit von Konditionierungen auf der Basis von Thiotepa bei allen hämatologischen Erkrankungen.

Gesamtüberleben (OS): Das Gesamtüberleben betrug 50 % bis 100 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 9,4 bis 121 Monaten.

Behandlungsassoziierte Mortalität (RRM) und transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Es wurden RRM-Werte von 0 % bis 2,5 % berichtet. Die TRM-Werte lagen im Bereich von 0 % bis 30 %, was die Sicherheit der Konditionierung mit Thiotepa für die allogene HSZT bei pädiatrischen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bestätigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Thiotepa wird unzuverlässig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert: Aufgrund seiner Säureinstabilität wird Thiotepa nicht oral angewendet.

Verteilung

Thiotepa ist eine stark lipophile Substanz. Nach intravenöser Verabreichung entsprechen die Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs einem Zwei-Kompartiment-Modell mit rascher Verteilungsphase. Das Verteilungsvolumen von Thiotepa ist hoch. Es werden Werte im Bereich von 40,8 l/m² bis 75 l/m² angegeben, was auf eine Verteilung im Ganzkörperwasser hindeutet. Das apparente Verteilungsvolumen von Thiotepa scheint unabhängig von der verabreichten Dosis zu sein. Die nicht proteingebundene Fraktion im Plasma beträgt 70-90 %; es wird eine unwesentliche Bindung von Thiotepa an Gammaglobulin und eine minimale Albuminbindung (10-30 %) in der Literatur angegeben.

Nach intravenöser Anwendung ist die Konzentration des Arzneimittels im Liquor fast genauso hoch wie im Plasma. Das mittlere Verhältnis der AUC für Thiotepa im Liquor zu der im Plasma beträgt 0,93. Die Liquor- und Plasmakonzentrationen von TEPA, dem ersten angegebenen aktiven Metaboliten von Thiotepa, liegen über den Konzentrationen der Muttersubstanz.

Biotransformation

Thiotepa unterliegt einem schnellen und umfassenden Metabolismus in der Leber, und innerhalb von 1 Stunde nach der Infusion waren Metaboliten im Urin nachweisbar. Die Metaboliten sind aktive Alkylanzien, doch die Rolle, die sie bei der Antitumoraktivität von Thiotepa spielen, ist noch unklar. Thiotepa unterliegt einer oxidativen Desulfurierung durch die Cytochrom P450 CYP2B- und CYP3A-Isoenzymfamilien zum wichtigsten und aktiven Metaboliten TEPA (Triethylenphosphoramid). Die ausgeschiedene Gesamtmenge von Thiotepa und seiner identifizierten Metaboliten macht 54-100 % der Gesamt-Alkylierungsaktivität aus, was auf das Vorhandensein von weiteren alkylierenden Metaboliten hindeutet. Bei der Konversion von GSH-Konjugaten zu N-Acetylcystein-Konjugaten werden GSH, Cysteinylglycin und Cystein-Konjugate gebildet. Diese Metaboliten finden sich nicht im Urin, und werden, wenn sie entstehen, wahrscheinlich in der Galle ausgeschieden oder als Zwischenmetaboliten rasch zu Thiotepa-mercapturat konvertiert.

Elimination

Die Gesamtklearance von Thiotepa lag im Bereich von 11,4 bis 23,2 l/h/m². Die Eliminationshalbwertszeit schwankte von 1,5 bis 4,1 Stunden. Die identifizierten Metaboliten TEPA, Monochlor-tepa und Thiotepa-mercapturat werden im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung von Thiotepa und TEPA im Urin ist nach 6 bzw. 8 Stunden nahezu abgeschlossen. Die mittlere Wiederfindung von Thiotepa und seinen Metaboliten im Urin beträgt 0,5 % für den unveränderten Wirkstoff und Monochlor-tepa sowie 11 % für TEPA und Thiotepa-mercapturat.

Linearität/Nicht-Linearität

Es gibt keine klaren Hinweise auf eine Sättigung der metabolischen Clearancemechanismen bei hohen Dosen von Thiotepa.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von hochdosiertem Thiotepa bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren scheint nicht von der Pharmakokinetik bei Kindern, die mit 75 mg/m² behandelt werden, oder Erwachsenen, die ähnliche Dosen erhalten, abzuweichen.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Elimination von Thiotepa wurden nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf den Metabolismus und die Elimination von Thiotepa wurden nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine konventionellen Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe durchgeführt.

Thiotepa hat sich *in vitro* und *in vivo* als genotoxisch und bei Mäusen und Ratten als karzinogen erwiesen.

Thiotepa beeinträchtigte bei männlichen Mäusen die Fertilität und die Spermatogenese sowie bei weiblichen Mäusen die Ovarialfunktion. Es war bei Mäusen und Ratten teratogen und bei Kaninchen fetoletal. Diese Wirkungen wurden bei Dosen beobachtet, die niedriger als die bei Menschen verwendeten Dosen waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine..

6.2 Inkompatibilitäten

TEPADINA ist in sauren Medien instabil.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution und bis zur Anwendung wurde, wenn bei 2 °C–8 °C gelagert, bis zu 8 Stunden nachgewiesen.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung bis zur Anwendung wurde, wenn bei 2 °C–8 °C gelagert, bis zu 24 Stunden und, wenn bei 25 °C gelagert, bis zu 4 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt unmittelbar nach der Verdünnung verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise die oben angegebenen Bedingungen nicht überschreiten sollten, obwohl die Rekonstitution unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus klarem Typ-I-Glas mit einem Brombutylgummi-Stopfen; enthält 100 mg Thiotepa.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von TEPADINA

Die einschlägigen Vorschriften für die Handhabung und Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden. Sämtliche Zubereitungsschritte erfordern eine streng aseptische Arbeitsweise, vorzugsweise an einer Sicherheitswerkbank mit vertikaler Laminarströmung.

Wie andere Zytostatika müssen TEPADINA-Lösungen vorsichtig gehandhabt und zubereitet werden, um versehentlichen Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten zu vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt mit Thiotepa kann es zu lokalen Reaktionen kommen. Es wird empfohlen, bei der Zubereitung der Infusionslösung Handschuhe zu tragen. Falls die Thiotepa-Lösung versehentlich auf die Haut gelangt, muss die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls Thiotepa versehentlich mit Schleimhaut in Kontakt kommt, muss diese gründlich mit Wasser gespült werden.

Rekonstitution

TEPADINA muss mit 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. In eine Spritze mit Nadel aseptisch 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke aufziehen. Den Inhalt der Spritze durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche injizieren. Die Spritze mit der Nadel herausziehen und den Inhalt der Durchstechflasche durch mehrmaliges Umdrehen mischen. Nur farblose Lösungen ohne erkennbare Partikel dürfen verwendet werden. Wiederhergestellte Lösungen könnten Opaleszenz zeigen; solche Lösungen sind immer noch zulässig.

Weiterverdünnung im Infusionsbeutel

Die rekonstituierte Lösung ist hypotonisch und muss vor der Anwendung mit 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (1000 ml bei einer Dosis von über 500 mg) bzw. mit einem entsprechenden Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung, mit dem eine Endkonzentration TEPADINA zwischen 0,5 und 1 mg/ml erreicht wird, weiterverdünnt werden.

Anwendung

Die Infusionslösung TEPADINA sollte für besondere Aspekte vor der Anwendung einer Sichtkontrolle unterzogen werden. Lösungen, welche Fällungsprodukte enthalten, sollen vermieden werden.

Vor und nach jeder Infusion sollte der Verweilkatheter mit etwa 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung 9 mg/ml für Injektionszwecke gespült werden.

Die Infusionslösung muss auf Patienten über ein Infusionsbesteck mit einem 0,2-µm-Inline-Filter verabreicht werden. Die Filterung verändert nicht den Wirkstoffgehalt der Lösung.

Entsorgung

TEPADINA ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/10/622/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. März 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE), DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE), DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

RIEMSER Pharma GmbH
Bahnhofstraße 44b
17489 Greifswald
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPADINA 15 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Thiotepa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 15 mg Thiotepa. Nach Rekonstitution mit 1,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml Lösung 10 mg Thiotepa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Rekonstitution innerhalb von 8 Stunden verwenden, wenn im Kühlschrank gelagert.
Nach Verdünnung innerhalb von 24 Stunden verwenden, wenn im Kühlschrank gelagert.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/622/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TEPADINA 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

TEPADINA 15 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Thiotepa
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

15 mg

6. WEITERE ANGABEN

ADIENNE S.r.l. S.U.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TEPADINA 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Thiotepa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Thiotepa. Nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml Lösung 10 mg Thiotepa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Rekonstitution innerhalb von 8 Stunden verwenden, wenn im Kühlschrank gelagert.
Nach Verdünnung innerhalb von 24 Stunden verwenden, wenn im Kühlschrank gelagert.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/622/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TEPADINA 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

TEPADINA 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Thiotepa
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

TEPADINA 15 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Thiotepa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TEPADINA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TEPADINA beachten?
3. Wie ist TEPADINA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TEPADINA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TEPADINA und wofür wird es angewendet?

TEPADINA enthält den Wirkstoff Thiotepa, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Alkylanzien bezeichnet werden.

TEPADINA wird zur Vorbereitung von Patienten auf eine Knochenmarktransplantation angewendet. Es zerstört Knochenmarkszellen. Dies ermöglicht die Transplantation von neuen Knochenmarkszellen (Blutstammzellen), die den Körper in die Lage versetzen, gesunde Blutzellen zu produzieren. TEPADINA kann bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TEPADINA beachten?

TEPADINA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Thiotepa sind,
- wenn Sie schwanger sind oder vermuten schwanger zu sein,
- wenn Sie stillen,
- wenn Sie eine Gelbfieberimpfung, bakterielle und virale Lebendimpfstoffe erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie:

- eine Leber- oder Nierenerkrankung haben,
- eine Herz- oder Lungenerkrankung haben,
- Krampfanfälle (Epilepsie) haben oder früher hatten (unter Behandlung mit Phenytoin oder Fosphenytoin).

Da TEPADINA Knochenmarkszellen zerstört, die für die Bildung von Blutkörperchen verantwortlich sind, werden während der Behandlung regelmäßige Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Anzahl der Blutkörperchen durchgeführt.

Zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen werden Ihnen Antiinfektiva gegeben.

TEPADINA kann langfristig andere Krebserkrankungen verursachen. Ihr Arzt spricht mit Ihnen über dieses Risiko.

Anwendung von TEPADINA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten schwanger zu sein, bevor Sie mit TEPADINA behandelt werden. TEPADINA darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Sowohl Frauen als auch Männer, die TEPADINA anwenden, müssen während der Behandlung zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Als Vorsichtsmaßnahme dürfen Frauen während der Behandlung mit TEPADINA nicht stillen.

TEPADINA kann die Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern beeinträchtigen. Männliche Patienten sollten vor Beginn der Behandlung eine Konservierung von Spermien in Erwägung ziehen und während der Behandlung sowie ein Jahr danach kein Kind zeugen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist wahrscheinlich, dass bestimmte Nebenwirkungen von Thiotepa wie Schwindel, Kopfschmerzen und verschwommenes Sehen Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

3. Wie ist TEPADINA anzuwenden?

Ihr Arzt berechnet die Dosis entsprechend Ihrer Körperoberfläche oder Ihres Körpergewichts und Ihrer Erkrankung.

Wie TEPADINA angewendet wird

TEPADINA wird von einer ausgebildeten medizinischen Fachkraft nach Verdünnung des Inhalts der Durchstechflasche als intravenöse Infusion (Tropf in eine Vene) verabreicht. Jede Infusion dauert 2-4 Stunden.

Häufigkeit der Anwendung

Sie erhalten Ihre Infusionen alle 12 oder 24 Stunden. Die Behandlung kann bis zu 5 Tage dauern. Die Häufigkeit der Anwendung und die Behandlungsdauer richten sich nach der Art Ihrer Erkrankung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann TEPADINA Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Behandlung mit TEPADINA oder der Transplantation sind:

- Abnahme der zirkulierenden Blutzellen (beabsichtigte Wirkung des Arzneimittels als Vorbereitung auf die Infusion Ihres Transplantats)
- Infektionen
- Lebererkrankungen einschließlich Verschluss einer Lebervene
- eine Transplantat-Wirt-Reaktion (die Spenderzellen greifen Ihren Körper an)
- Lungenkomplikationen.

Ihr Arzt überprüft regelmäßig Ihre Blut- und Leberwerte, um diese Ereignisse zu erkennen und zu behandeln.

Die Häufigkeiten, mit denen Nebenwirkungen von TEPADINA auftreten können, sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- erhöhte Infektionsanfälligkeit
- allgemeine Entzündung im ganzen Körper (Sepsis)
- verminderte Zahl von weißen Blutkörperchen, Blutplättchen und roten Blutkörperchen (Anämie)
- Transplantat-Wirt-Reaktion (die transplantierten Spenderzellen greifen Ihren Körper an)
- Schwindel, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen
- Krampfanfall
- Gefühl des Kribbelns, Prickelns oder der Taubheit (Parästhesie)
- teilweise Lähmung
- Herzstillstand
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Entzündung der Mundschleimhaut (Mukositis)
- Reizung von Magen, Speiseröhre, Darm
- Entzündung des Dickdarms
- verminderter Appetit (Anorexie)
- hoher Blutzucker
- Hautausschlag, Juckreiz, Hautschuppung
- Störung der normalen Hautfärbung (nicht zu verwechseln mit Gelbsucht – siehe unten)
- Hautrötung (Erythem)
- Haarausfall
- Rücken- und Bauchschmerzen, allgemeine Schmerzen
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- anormale elektrische Aktivität des Herzens (Arrhythmie)
- Entzündung von Lungengewebe
- Lebervergrößerung
- Störung von Organfunktionen
- Verschluss einer Lebervene (venookklusive Erkrankung, VOD)
- Gelbfärbung von Haut und Augen (Gelbsucht)
- Hörstörung
- Verschluss von Lymphbahnen
- Bluthochdruck
- Anstieg von Leber-, Nieren- und Verdauungsenzymen
- abnormale Elektrolytwerte im Blut
- Gewichtszunahme
- Fieber, allgemeine Schwäche, Schüttelfrost
- Blutung (Hämorrhagie)
- Nasenbluten
- allgemeine Schwellung durch Flüssigkeitsansammlung (Ödem)
- Schmerzen oder Entzündung an der Injektionsstelle
- Augeninfektion (Konjunktivitis)
- verminderte Zahl der Spermien
- Scheidenblutung
- Ausbleiben der Menstruationsblutung (Amenorrhoe)
- Gedächtnisverlust
- Verzögerung von Wachstum und Gewichtszunahme
- Blasenfunktionsstörung
- Unterproduktion von Testosteron
- ungenügende Produktion von Schilddrüsenhormon
- mangelhafte Aktivität der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)
- Verwirrheitszustand

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Angst, Verwirrtheit
- krankhafte Ausbuchtung einer Arterie im Gehirn (intrakranielles Aneurysma)
- Kreatininanstieg
- allergische Reaktionen
- Verschluss eines Blutgefäßes (Embolie)
- Herzrhythmusstörung
- Herzversagen
- Herz-Kreislauf-Versagen
- Sauerstoffmangel
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge (Lungenödem)
- Lungenblutung
- Atemstillstand
- Blut im Urin (Hämaturie) und mittelschwere Niereninsuffizienz
- Entzündung der Harnblase
- Beschwerden beim Wasserlassen und verminderte Urinausscheidung (Dysurie und Oligurie)
- Anstieg der Stickstoffverbindungen im Blut (Harnstoff-Stickstoff-Anstieg)
- Augenlinsentrübung (Katarakt)
- Leberversagen
- Hirnblutung
- Husten
- Verstopfung und Magenverstimmung
- Darmverschluss
- Magendurchbruch
- Veränderungen der Muskelspannung
- Koordinationsstörung grober Muskelbewegungen
- Blutergüsse aufgrund erniedrigter Zahl der Blutplättchen
- Wechseljahresbeschwerden
- Krebs (sekundäre Malignome)
- Hirnfunktionsstörungen
- männliche und weibliche Unfruchtbarkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung und Abschälen der Haut (Psoriasis erythrodermica)
- Delirium, Nervosität, Halluzination, Unruhe
- Magen-Darm-Geschwür
- Entzündung des Herzmuskelgewebes (Myokarditis)
- Herzmuskelerkrankung (Kardiomyopathie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- erhöhter Blutdruck in den Arterien (Blutgefäßen) der Lunge (pulmonale arterielle Hypertonie)
- schwere Hautschäden (z.B. schwere Läsionen, Bullae usw.), welche die gesamte Körperoberfläche befallen und sogar lebensbedrohlich werden können
- Schädigung eines Bestandteils des Gehirns (der sogenannten weißen Substanz), die sogar lebensbedrohlich sein kann (Leukenzephalopathie).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TEPADINA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen TEPADINA nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel für 8 Stunden stabil, wenn es bei 2 °C–8 °C gelagert wird.

Nach Verdünnung ist das Arzneimittel für 24 Stunden stabil, wenn es bei 2 °C–8 °C gelagert wird, und für 4 Stunden stabil, wenn es bei 25 °C gelagert wird. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TEPADINA enthält

- Der Wirkstoff ist Thiotepa. Eine Durchstechflasche enthält 15 mg Thiotepa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 10 mg Thiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA enthält keine sonstigen Bestandteile.

Wie TEPADINA aussieht und Inhalt der Packung

TEPADINA ist ein weißes kristallines Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, die 15 mg Thiotepa enthält.

Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

RIEMSER Pharma GmbH
Bahnhofstraße 44b
17489 Greifswald
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Lietuva

UAB Armila
Ateities 10
LT 08303 Vilnius
Tel: +370- (0) 5 2777596
info@armila.com

България

S&D Pharma Logistics Ltd (Bulgaria)
36, Dragan Tzankov blvd.
World Trade Center bl.B, офис 102
BG-1040 София
Тел.: +359- (0) 2 971 79 00
info@sd-pharma.bg

Luxembourg/Luxemburg

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Páteřní 1216/7
CZ-635 00 Brno
Tel: +420 546 123 111
info@angelini.cz

Magyarország

Sanatis Europe Kft.
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel.: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Danmark

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49- (0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Eesti

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49-(0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Ελλάδα

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

España

ADIENNE SPAIN S.L.U.
Passeig del Canal 5, Local 4
E-08980 Sant Feliu de Llobregat – Barcelona
Tel: +34 93. 685.6461
adiennespain@adienne.com

France

KEOCYT
106 Avenue Marx Dormoy
Immeuble Cap Sud
F-92120 Montrouge
Tel: +33 1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Kolarova 7
10000 Zagreb
Tel: +385 1 2303 446
info@medisadria.hr

Ireland

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

Malta

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

Nederland

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tel: +31-(0)35 5283 957
info@eurocept.nl

Norge

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A- 1040 Wien
Tel: + 43- (0) 1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska

IMED POLAND Sp. z o.o.
314, Pulawska Str.
PL-02-819 Warsaw
Tel: +48 - (0) 22 663 43 03
imed@imed.com.pl

Portugal

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

România

Sanatis Europe Kft
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Slovenija

Medis d.o.o.
Brnčičeva 1
SI-1231 – Ljubljana - Črnuče
Tel: +386- (0) 1 589 69 00
info@medis.si

Ísland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Italia

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

Κύπρος

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

Latvija

PEAN S.I.A.
Bauskas iela 16C
Riga, LV1004
tel.+371 29298595
info@pean.lv

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o
Júnová 33
SK-831 01 Bratislava
Tel: +421-(0)2 5920 7320
office@angelini.sk

Suomi/Finland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Sverige

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu>.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

HINWEISE ZUR ZUBEREITUNG**TEPADINA 15 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**
Thiotepa

Lesen Sie diese Hinweise vor der Zubereitung und Anwendung von TEPADINA.

1. FORM

TEPADINA liegt als 15 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. TEPADINA muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden.

2. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG UND SONSTIGE HINWEISE ZUR HANDHABUNG

Allgemeines

Die einschlägigen Vorschriften für die Handhabung und Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden. Sämtliche Zubereitungsschritte erfordern eine streng aseptische Arbeitsweise, vorzugsweise an einer Sicherheitswerkbank mit vertikaler Laminarströmung.

Wie andere Zytostatika müssen TEPADINA-Lösungen vorsichtig gehandhabt und zubereitet werden, um versehentlichen Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten zu vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt mit Thiotepa kann es zu lokalen Reaktionen kommen. Es wird empfohlen, bei der Zubereitung der Infusionslösung Handschuhe zu tragen. Falls die Thiotepa-Lösung versehentlich auf die Haut gelangt, muss die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls Thiotepa versehentlich mit Schleimhaut in Kontakt kommt, muss diese gründlich mit Wasser gespült werden.

Berechnung der Dosis von TEPADINA

TEPADINA wird in verschiedenen Dosen in Kombination mit anderen Chemotherapeutika vor einer konventionellen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen oder soliden Tumoren angewendet.

Die Dosierung von TEPADINA bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen richtet sich nach der Art der HSZT (autolog oder allogene) und der Erkrankung.

Dosierung bei Erwachsenen

AUTOLOGE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 300 mg/m²/Tag (8,10 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 900 mg/m² (24,32 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LYMPHOM

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 300 mg/m²/Tag (8,10 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 900 mg/m² (24,32 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZENTRALNERVENSYSTEM(ZNS)-LYMPHOM

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

MULTIPLES MYELOM

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg/m²/Tag (4,05 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Solide Tumoren

Die empfohlene Dosis bei soliden Tumoren beträgt 120 mg/m²/Tag (3,24 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 2 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 800 mg/m² (21,62 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

BRUSTKREBS

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg/m²/Tag (3,24 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach

Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 800 mg/m² (21,62 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZNS-TUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 3 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

OVARIALKARZINOM

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 500 mg/m² (13,51 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

KEIMZELLTUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg/m²/Tag (4,05 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ALLOGENE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 481 mg/m²/Tag (13 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 555 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LYMPHOM

Die empfohlene Dosis bei Lymphom beträgt 370 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

MULTIPLES MYELOM

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 185 mg/m² (5 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LEUKÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 481 mg/m²/Tag (13 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 555 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

THALASSÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 370 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

AUTOLOGE HSZT

Solide Tumoren

Die empfohlene Dosis bei soliden Tumoren beträgt 150 mg/m²/Tag (6 mg/kg/Tag) bis 350 mg/m²/Tag (14 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 1.050 mg/m² (42 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZNS-TUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag) bis 350 mg/m²/Tag (14 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 1.050 mg/m² (42 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ALLOGENE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 375 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LEUKÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

THALASSÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg/m²/Tag (8 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

REFRAKTÄRE ZYTOPENIE

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 375 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

GENETISCHE KRANKHEITEN

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

SICHELZELLENANÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Rekonstitution

TEPADINA muss mit 1,5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.

In eine Spritze mit Nadel aseptisch 1,5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke aufziehen.

Den Inhalt der Spritze durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche injizieren.

Die Spritze mit der Nadel herausziehen und den Inhalt der Durchstechflasche durch mehrmaliges Umdrehen mischen.

Nur farblose Lösungen ohne erkennbare Partikel dürfen verwendet werden. Wiederhergestellte Lösungen könnten in einigen Fällen Opaleszenz zeigen; solche Lösungen sind immer noch zulässig.

Weiterverdünnung im Infusionsbeutel

Die rekonstituierte Lösung ist hypotonisch und muss vor der Anwendung mit 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (1000 ml bei einer Dosis von über 500 mg) bzw. mit einem entsprechenden Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung, mit dem eine Endkonzentration TEPADINA zwischen 0,5 und 1 mg/ml erreicht wird, weiterverdünnt werden.

Anwendung

Die TEPADINA-Infusionslösung soll vor der Anwendung visuell auf Partikel überprüft werden. Lösungen, die ein Präzipitat enthalten, müssen verworfen werden.

Die Infusionslösung muss den Patienten über ein Infusionsbesteck mit einem 0,2-µm-Inline-Filter verabreicht werden. Die Filterung verändert nicht den Wirkstoffgehalt der Lösung.

TEPADINA soll aseptisch als 2-4-stündige Infusion bei Raumtemperatur (ca. 25 °C) und normalen Lichtverhältnissen verabreicht werden.

Vor und nach jeder Infusion sollte der Verweilkatheter mit etwa 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült werden.

Entsorgung

TEPADINA ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

TEPADINA 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Thiotepa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist TEPADINA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TEPADINA beachten?
3. Wie ist TEPADINA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TEPADINA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TEPADINA und wofür wird es angewendet?

TEPADINA enthält den Wirkstoff Thiotepa, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Alkylanzien bezeichnet werden.

TEPADINA wird zur Vorbereitung von Patienten auf eine Knochenmarktransplantation angewendet. Es zerstört Knochenmarkszellen. Dies ermöglicht die Transplantation von neuen Knochenmarkszellen (Blutstammzellen), die den Körper in die Lage versetzen, gesunde Blutzellen zu produzieren. TEPADINA kann bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TEPADINA beachten?

TEPADINA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Thiotepa sind,
- wenn Sie schwanger sind oder vermuten schwanger zu sein,
- wenn Sie stillen,
- wenn Sie eine Gelbfieberimpfung, bakterielle und virale Lebendimpfstoffe erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie:

- eine Leber- oder Nierenerkrankung haben,
- eine Herz- oder Lungenerkrankung haben,
- Krampfanfälle (Epilepsie) haben oder früher hatten (unter Behandlung mit Phenytoin oder Fosphenytoin).

Da TEPADINA Knochenmarkszellen zerstört, die für die Bildung von Blutkörperchen verantwortlich sind, werden während der Behandlung regelmäßige Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Anzahl der Blutkörperchen durchgeführt.

Zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen werden Ihnen Antiinfektiva gegeben.

TEPADINA kann langfristig andere Krebserkrankungen verursachen. Ihr Arzt spricht mit Ihnen über dieses Risiko.

Anwendung von TEPADINA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten schwanger zu sein, bevor Sie mit TEPADINA behandelt werden. TEPADINA darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Sowohl Frauen als auch Männer, die TEPADINA anwenden, müssen während der Behandlung zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Als Vorsichtsmaßnahme dürfen Frauen während der Behandlung mit TEPADINA nicht stillen.

TEPADINA kann die Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern beeinträchtigen. Männliche Patienten sollten vor Beginn der Behandlung eine Konservierung von Spermien in Erwägung ziehen und während der Behandlung sowie ein Jahr danach kein Kind zeugen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist wahrscheinlich, dass bestimmte Nebenwirkungen von Thiotepa wie Schwindel, Kopfschmerzen und verschwommenes Sehen Ihre Verkehrstüchtigkeit Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

3. Wie ist TEPADINA anzuwenden?

Ihr Arzt berechnet die Dosis entsprechend Ihrer Körperoberfläche oder Ihres Körpergewichts und Ihrer Erkrankung.

Wie TEPADINA angewendet wird

TEPADINA wird von einer ausgebildeten medizinischen Fachkraft nach Verdünnung des Inhalts der Durchstechflasche als intravenöse Infusion (Tropf in eine Vene) verabreicht. Jede Infusion dauert 2-4 Stunden.

Häufigkeit der Anwendung

Sie erhalten Ihre Infusionen alle 12 oder 24 Stunden. Die Behandlung kann bis zu 5 Tage dauern. Die Häufigkeit der Anwendung und die Behandlungsdauer richten sich nach der Art Ihrer Erkrankung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann TEPADINA Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Behandlung mit TEPADINA oder der Transplantation sind:

- Abnahme der zirkulierenden Blutzellen (beabsichtigte Wirkung des Arzneimittels als Vorbereitung auf die Infusion Ihres Transplantats)
- Infektionen
- Lebererkrankungen einschließlich Verschluss einer Lebervene
- eine Transplantat-Wirt-Reaktion (die Spenderzellen greifen Ihren Körper an)
- Lungenkomplikationen.

Ihr Arzt überprüft regelmäßig Ihre Blut- und Leberwerte, um diese Ereignisse zu erkennen und zu behandeln.

Die Häufigkeiten, mit denen Nebenwirkungen von TEPADINA auftreten können, sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- erhöhte Infektionsanfälligkeit
- allgemeine Entzündung im ganzen Körper (Sepsis)
- verminderte Zahl von weißen Blutkörperchen, Blutplättchen und roten Blutkörperchen (Anämie)
- Transplantat-Wirt-Reaktion (die transplantierten Spenderzellen greifen Ihren Körper an)
- Schwindel, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen
- Krampfanfall
- Gefühl des Kribbelns, Prickelns oder der Taubheit (Parästhesie)
- teilweise Lähmung
- Herzstillstand
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Entzündung der Mundschleimhaut (Mukositis)
- Reizung von Magen, Speiseröhre, Darm
- Entzündung des Dickdarms
- verminderter Appetit (Anorexie)
- hoher Blutzucker
- Hautausschlag, Juckreiz, Hautschuppung
- Störung der normalen Hautfärbung (nicht zu verwechseln mit Gelbsucht – siehe unten)
- Hautrötung (Erythem)
- Haarausfall
- Rücken- und Bauchschmerzen, allgemeine Schmerzen
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- anormale elektrische Aktivität des Herzens (Arrhythmie)
- Entzündung von Lungengewebe
- Lebervergrößerung
- Störung von Organfunktionen
- Verschluss einer Lebervene (venookklusive Erkrankung, VOD)
- Gelbfärbung von Haut und Augen (Gelbsucht)
- Hörstörung
- Verschluss von Lymphbahnen
- Bluthochdruck
- Anstieg von Leber-, Nieren- und Verdauungsenzymen
- abnormale Elektrolytwerte im Blut
- Gewichtszunahme
- Fieber, allgemeine Schwäche, Schüttelfrost
- Blutung (Hämorrhagie)
- Nasenbluten
- allgemeine Schwellung durch Flüssigkeitsansammlung (Ödem)
- Schmerzen oder Entzündung an der Injektionsstelle
- Augeninfektion (Konjunktivitis)
- verminderte Zahl der Spermien
- Scheidenblutung
- Ausbleiben der Menstruationsblutung (Amenorrhoe)
- Gedächtnisverlust
- Verzögerung von Wachstum und Gewichtszunahme
- Blasenfunktionsstörung
- Unterproduktion von Testosteron
- ungenügende Produktion von Schilddrüsenhormon
- mangelhafte Aktivität der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)
- Verwirrheitszustand

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Angst, Verwirrtheit
- krankhafte Ausbuchtung einer Arterie im Gehirn (intrakranielles Aneurysma)
- Kreatininanstieg
- allergische Reaktionen
- Verschluss eines Blutgefäßes (Embolie)
- Herzrhythmusstörung
- Herzversagen
- Herz-Kreislauf-Versagen
- Sauerstoffmangel
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge (Lungenödem)
- Lungenblutung
- Atemstillstand
- Blut im Urin (Hämaturie) und mittelschwere Niereninsuffizienz
- Entzündung der Harnblase
- Beschwerden beim Wasserlassen und verminderte Urinausscheidung (Dysurie und Oligurie)
- Anstieg der Stickstoffverbindungen im Blut (Harnstoff-Stickstoff-Anstieg)
- Augenlinsentrübung (Katarakt)
- Leberversagen
- Hirnblutung
- Husten
- Verstopfung und Magenverstimmung
- Darmverschluss
- Magendurchbruch
- Veränderungen der Muskelspannung
- Koordinationsstörung grober Muskelbewegungen
- Blutergüsse aufgrund erniedrigter Zahl der Blutplättchen
- Wechseljahresbeschwerden
- Krebs (sekundäre Malignome)
- Hirnfunktionsstörungen
- männliche und weibliche Unfruchtbarkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung und Abschälen der Haut (Psoriasis erythrodermica)
- Delirium, Nervosität, Halluzination, Unruhe
- Magen-Darm-Geschwür
- Entzündung des Herzmuskelgewebes (Myokarditis)
- Herzmuskelerkrankung (Kardiomyopathie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- erhöhter Blutdruck in den Arterien (Blutgefäßen) der Lunge (pulmonale arterielle Hypertonie)
- schwere Hautschäden (z.B. schwere Läsionen, Bullae usw.), welche die gesamte Körperoberfläche befallen und sogar lebensbedrohlich werden können
- Schädigung eines Bestandteils des Gehirns (der sogenannten weißen Substanz), die sogar lebensbedrohlich sein kann (Leukenzephalopathie).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TEPADINA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen TEPADINA nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel für 8 Stunden stabil, wenn es bei 2 °C–8 °C gelagert wird.

Nach Verdünnung ist das Arzneimittel für 24 Stunden stabil, wenn es bei 2 °C–8 °C gelagert wird, und für 4 Stunden stabil, wenn es bei 25 °C gelagert wird. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TEPADINA enthält

- Der Wirkstoff ist Thiotepa. Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Thiotepa. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 10 mg Thiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA enthält keine sonstigen Bestandteile.

Wie TEPADINA aussieht und Inhalt der Packung

TEPADINA ist ein weißes kristallines Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, die 100 mg Thiotepa enthält.

Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

RIEMSER Pharma GmbH
Bahnhofstraße 44b
17489 Greifswald
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Lietuva

UAB Armila
Ateities 10
LT 08303 Vilnius
Tel: +370- (0) 5 2777596
info@armila.com

България

S&D Pharma Logistics Ltd (Bulgaria)
36, Dragan Tzankov blvd.
World Trade Center bl.B, офис 102
BG-1040 София
Тел.: +359- (0) 2 971 79 00
info@sd-pharma.bg

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Páteřní 1216/7
CZ-635 00 Brno
Tel: +420 546 123 111
info@angelini.cz

Danmark

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49- (0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Eesti

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49-(0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Ελλάδα

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

España

ADIENNE SPAIN S.L.U.
Passeig del Canal 5, Local 4
E-08980 Sant Feliu de Llobregat – Barcelona
Tel: +34 93. 685.6461
adiennespain@adienne.com

France

KEOCYT
106 Avenue Marx Dormoy
Immeuble Cap Sud
F-92120 Montrouge
Tel: +33 1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Luxembourg/Luxemburg

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Magyarország

Sanatis Europe Kft.
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel.: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Malta

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

Nederland

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tel: +31-(0)35 5283 957
info@eurocept.nl

Norge

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A- 1040 Wien
Tel: + 43- (0) 1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska

IMED POLAND Sp. z o.o.
314, Pulawska Str.
PL-02-819 Warsaw
Tel: +48 - (0) 22 663 43 03
imed@imed.com.pl

Portugal

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

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Kolarova 7
10000 Zagreb
Tel: +385 1 2303 446
info@medisadria.hr

Ireland

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

Ísland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Italia

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

Κύπρος

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

Latvija

PEAN S.I.A.
Bauskas iela 16C
Riga, LV1004
tel.+371 29298595
info@pean.lv

România

Sanatis Europe Kft
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel: + 36- (0) 2 3 367 673
office@sanatis.hu

Slovenija

Medis d.o.o.
Brnčičeva 1
SI-1231 – Ljubljana - Črnuče
Tel: +386- (0) 1 589 69 00
info@medis.si

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o
Júnová 33
SK-831 01 Bratislava
Tel: +421-(0)2 5920 7320
office@angelini.sk

Suomi/Finland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Sverige

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

HINWEISE ZUR ZUBEREITUNG

TEPADINA 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Thiotepa

Lesen Sie diese Hinweise vor der Zubereitung und Anwendung von TEPADINA.

1. FORM

TEPADINA liegt als 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. TEPADINA muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden.

2. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG UND SONSTIGE HINWEISE ZUR HANDHABUNG

Allgemeines

Die einschlägigen Vorschriften für die Handhabung und Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden. Sämtliche Zubereitungsschritte erfordern eine streng aseptische Arbeitsweise, vorzugsweise an einer Sicherheitswerkbank mit vertikaler Laminarströmung.

Wie andere Zytostatika müssen TEPADINA-Lösungen vorsichtig gehandhabt und zubereitet werden, um versehentlichen Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten zu vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt mit Thiotepa kann es zu lokalen Reaktionen kommen. Es wird empfohlen, bei der Zubereitung der Infusionslösung Handschuhe zu tragen. Falls die Thiotepa-Lösung versehentlich auf die Haut gelangt, muss die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls Thiotepa versehentlich mit Schleimhaut in Kontakt kommt, muss diese gründlich mit Wasser gespült werden.

Berechnung der Dosis von TEPADINA

TEPADINA wird in verschiedenen Dosen in Kombination mit anderen Chemotherapeutika vor einer konventionellen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen oder soliden Tumoren angewendet.

Die Dosierung von TEPADINA bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen richtet sich nach der Art der HSZT (autolog oder allogene) und der Erkrankung.

Dosierung bei Erwachsenen

AUTOLOGE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 300 mg/m²/Tag (8,10 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 900 mg/m² (24,32 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LYMPHOM

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 300 mg/m²/Tag (8,10 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 900 mg/m² (24,32 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZENTRALNERVENSYSTEM(ZNS)-LYMPHOM

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

MULTIPLES MYELOM

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg/m²/Tag (4,05 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Solide Tumoren

Die empfohlene Dosis bei soliden Tumoren beträgt 120 mg/m²/Tag (3,24 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 2 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 800 mg/m² (21,62 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

BRUSTKREBS

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg/m²/Tag (3,24 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 800 mg/m² (21,62 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZNS-TUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (3,38 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 3 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

OVARIALKARZINOM

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 500 mg/m² (13,51 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

KEIMZELLTUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg/m²/Tag (4,05 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (6,76 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 750 mg/m² (20,27 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ALLOGENE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 481 mg/m²/Tag (13 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 555 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LYMPHOM

Die empfohlene Dosis bei Lymphom beträgt 370 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

MULTIPLES MYELOM

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 185 mg/m² (5 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LEUKÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 185 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 481 mg/m²/Tag (13 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 555 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

THALASSÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 370 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 370 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

AUTOLOGE HSZT

Solide Tumoren

Die empfohlene Dosis bei soliden Tumoren beträgt 150 mg/m²/Tag (6 mg/kg/Tag) bis 350 mg/m²/Tag (14 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 1.050 mg/m² (42 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ZNS-TUMOREN

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag) bis 350 mg/m²/Tag (14 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der autologen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 1.050 mg/m² (42 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

ALLOGENE HSZT

Hämatologische Erkrankungen

Die empfohlene Dosis bei hämatologischen Erkrankungen beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in eine oder zwei tägliche Infusionen an 1 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, je nach Kombination mit anderen Chemotherapeutika, ohne die maximale kumulative Dosis von 375 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

LEUKÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

THALASSÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg/m²/Tag (8 mg/kg/Tag) bis 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

REFRAKTÄRE ZYTOPENIE

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 375 mg/m² (15 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

GENETISCHE KRANKHEITEN

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg/m²/Tag (5 mg/kg/Tag) als einmal tägliche Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

SICHELZELLENANÄMIE

Die empfohlene Dosis beträgt 250 mg/m²/Tag (10 mg/kg/Tag), aufgeteilt in zwei tägliche Infusionen vor der allogenen HSZT, ohne die maximale kumulative Dosis von 250 mg/m² (10 mg/kg) während der gesamten Dauer der Konditionierung zu überschreiten.

Rekonstitution

TEPADINA muss mit 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.

In eine Spritze mit Nadel aseptisch 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke aufziehen.

Den Inhalt der Spritze durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche injizieren.

Die Spritze mit der Nadel herausziehen und den Inhalt der Durchstechflasche durch mehrmaliges Umdrehen mischen.

Nur farblose Lösungen ohne erkennbare Partikel dürfen verwendet werden. Wiederhergestellte Lösungen könnten in einigen Fällen Opaleszenz zeigen; solche Lösungen sind immer noch zulässig.

Weiterverdünnung im Infusionsbeutel

Die rekonstituierte Lösung ist hypotonisch und muss vor der Anwendung mit 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (1000 ml bei einer Dosis von über 500 mg) bzw. mit einem entsprechenden Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung, mit dem eine Endkonzentration TEPADINA zwischen 0,5 und 1 mg/ml erreicht wird, weiterverdünnt werden.

Anwendung

Die TEPADINA-Infusionslösung soll vor der Anwendung visuell auf Partikel überprüft werden. Lösungen, die ein Präzipitat enthalten, müssen verworfen werden.

Die Infusionslösung muss den Patienten über ein Infusionsbesteck mit einem 0,2- μ m-Inline-Filter verabreicht werden. Die Filterung verändert nicht den Wirkstoffgehalt der Lösung.

TEPADINA soll aseptisch als 2-4-stündige Infusion bei Raumtemperatur (ca. 25 °C) und normalen Lichtverhältnissen verabreicht werden.

Vor und nach jeder Infusion sollte der Verweilkatheter mit etwa 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült werden.

Entsorgung

TEPADINA ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.