

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TEPADINA 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial pulbriga sisaldab 15 mg tiotepat.

Pärast 1,5 ml süsteveega lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kristalliline pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TEPADINA on näidustatud koos teiste kemoterapeutikumidega:

- ettevalmistava ravina kas koos kogu keha kiiritamisega või ilma selleta enne allogeenset või autoloogset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT, haematopoietic progenitor cell transplantation) hematoloogiliste haiguste korral täiskasvanutel ja lastel;
- kui kõrgdoosis keemiaravi koos HPCTga on asjakohane soliidtuumorite raviks täiskasvanutel ja lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

TEPADINA manustamine võib toimuda üksnes vereloome eellasrakkude siirdamise ettevalmistava ravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

TEPADINAt manustatakse erinevates annustes koos teiste kemoterapeutikumidega enne vereloome eellasrakkude siirdamist patsientidele, kellel on hematoloogiline haigus või soliidtuumor.

TEPADINA annustamine täiskasvanutel ja lastel sõltub HPCT tüübist (autoloogne või allogeenne) ja haigusest.

Täiskasvanud

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–4 päeva järjest enne

autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI LÜMFOOM

Soovitav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Soliidtuumorid

Soovitav annus soliidtuumorite puhul on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 2–5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

RINNANÄÄRMEVÄHK

Soovitav annus on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3–5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 3–4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

MUNASARJAVÄHK

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 500 mg/m² (13,51 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SUGURAKKUDE KASVAJAD

Soovitav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitav annus lümfoomi puhul on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 185 mg/m² (5 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitatav annus on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse kahe igapäevase infusioonina enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Lapsed

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Soliidtuumorid

Soovitatav annus soliidtuumorite puhul on 150 mg/m² ööpäevas (6 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEMI KASVAJAD

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitatav annus on 200 mg/m² ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

REFRAKTOORNE TSÜTOPEENIA

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

GENEETILISED HAIGUSED

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SIRPRAKULINE ANEEMIA

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Uuringuid neerupuudulikkusega patsientidel ei ole läbi viidud. Et tiotepa ja selle metaboliidid erituvad uriini kaudu vähe, ei soovitata kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel annust muuta. Siiski on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksapuudulikkus

Uuringuid maksapuudulikkusega patsientidel ei ole läbi viidud. Et tiotepa metaboliseerub peamiselt maksa kaudu, on vaja olla ettevaatlik tiotepa kasutamisega maksapuudulikkusega ja eelkõige tõsise maksapuudulikkusega patsientide puhul. Maksanäitajate mõõduvate muutuste korral ei ole annuse muutmist soovitatav (vt lõik 4.4).

Eakad

Tiotepa manustamist eakatel patsientidel ei ole eraldi uuritud. Kliiniliste uuringute käigus manustati ka üle 65 aasta vanustele patsientidele sama kumulatiivne annus nagu teistele patsientidele. Annuse muutmist ei peetud vajalikuks.

Manustamisviis

TEPADINA-t võib manustada üksnes kvalifitseeritud tervishoiutöötaja intravenoosse infusioonina 2–4 tunni jooksul tsentraalse veeni kateetri kaudu.

Iga TEPADINA viaal tuleb lahustada 1,5 ml steriilse süsteveega. Manustamiseks tuleb lahustatud viaalide kogumaht enne süstimist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg). Juhul, kui laste raviks kasutamisel on annus väiksem kui 250 mg, võib TEPADINA lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1 mg/ml saavutamiseks kasutada sobivat kogust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Manustamiseelse lahustamise ja edasise lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmneda paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse ettevalmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Manustamine koos kollapalaviku vaktsiini ning viiruste ja bakterite elusvaktsiinidega (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tiotepa kasutamisel vastavalt soovitatavale annusele ja manustamisskeemile on ravitulemuseks tugeva müelosupressiooni teke kõigil patsientidel. Välja võib areneda raske granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia või nende mis tahes kombinatsioon. Ravi ajal ja kuni täieliku taastumiseni tuleb sageli jälgida täielikku verepilti, kaasa arvatud leukotsüütide valem ja trombotsüütide sisaldus. Vastavalt meditsiinilisele näidustusele tuleb kasutada trombotsüütide ja erütrotsüütide ülekandeid ning kasvufaktoreid, näiteks granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*). Tiotepaga ravimise ajal ja pärast siirdamist on igapäevane leukotsüütide ja trombotsüütide sisalduse määramine soovitatav vähemalt 30 päeva jooksul.

Infektsioonide vältimiseks ja ravimiseks neutropeenia perioodil tuleb kaaluda infektsioonivastaste (antibakteriaalsete, antifungaalsete, antiviraalsete) preparaatide profülaktilist või empiirilist kasutamist.

Tiotepa kasutamist maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud. Et tiotepa metabolism toimub peamiselt maksa kaudu, tuleb tiotepa kasutamisel olla ettevaatlik varasema maksapuudulikkusega, eriti aga raskekujulise maksapuudulikkusega patsientidel. Nende patsientide ravimisel on hepatotoksiliste toimete varaseks avastamiseks soovitatav siirdamisjärgselt regulaarselt jälgida seerumi transaminaaside ja aluselise fosfataasi aktiivsust ja bilirubiini kontsentratsiooni.

Patsientidel, kes on saanud eelnevalt kiiritusravi, mis on suurem või võrdne kolme tsükli keemiaraviga, või kellele on juba varem tehtud vereloome eellasrakkude siirdamine, võib olla suurem maksaveenide oklusiooni tekke oht (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on esinenud südamehaigusi. Tiotepat saavatel patsientidel tuleb südametööd regulaarselt jälgida.

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on esinenud neeruhaigusi. Tiotepaga ravimise ajal tuleb kaaluda neerufunktsiooni regulaarset jälgimist.

Tiotepa võib põhjustada pulmonaalset toksilisust, mis võib võimendada teiste tsütotoksiliste ainete (busulfaan, fludarabiin ja tsüklofosfamiid) mõju (vt lõik 4.8).

Eelnev aju või kraniospinaalne kiiritusravi võib põhjustada tõsiseid toksilisi reaktsioone (nt entsefalopaatia).

Patsiendile tuleb selgitada, et tiotepa kui inimestel tuntud kantserogeeniga kaasneb sekundaarsete pahaloomuliste kasvujate tekkeriski suurenemine.

Kasutamine koos nõrgestatud elusvaktsiinidega (v.a kollalapalaviku vaktsiinid), fenütoiini ja fosfenütoiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Tiotepat ei tohi manustada samaaegselt tsüklofosfamiidiga, kui sama ettevalmistav raviskeem sisaldab mõlemat ravimit. TEPADINAt tuleb manustada pärast tsüklofosfamiidi infusiooni lõppu (vt lõik 4.5).

Tiotepa ja CYP2B6 või CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente kliiniliselt hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Nagu enamik alküülivatest ainetest, võib ka tiotepa kahjustada meeste või naiste fertiilsust. Meespatsiendid peaksid enne ravi algust otsima võimalust sperma külmsäilitamiseks ning ei tohiks eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilised koostoimed tiotepaga

Viiruste ja bakterite elusvaktsiine ei tohi manustada patsientidele, kes saavad ravi immunosupressiivse kemoterapeutilisega, ning ravi lõpetamise ja vaksineerimise vahele peab jääma vähemalt kolm kuud.

Tiotepa metabolism toimub CYP2B6 ja CYP3A4 kaudu. Koosmanustamine CYP2B6 inhibiitoritega (nt klopidogreel ja tiklopidiin) või CYP3A4 inhibiitoritega (nt seentevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin ning proteaasi inhibiitorid) võib suurendada tiotepa sisaldust vereplasmas ning vähendada aktiivse metaboliidi TEPA sisaldust vereplasmas. Manustamine koos tsütokroomi P450 indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) võib suurendada tiotepa metabolismi, mis tõstab aktiivse metaboliidi sisaldust vereplasmas. Seetõttu tuleb tiotepa manustamisel koos nimetatud ravimitega patsiente hoolikalt jälgida.

Tiotepa on CYP2B6 nõrk inhibiitor ja võib seetõttu suurendada CYP2B6 kaudu metaboliseeruvate ainete (nt ifosfamiid, tamoksifeen, bupropioon, efavirents ja tsüklofosfamiid) sisaldust vereplasmas. CYP2B6 katalüüsib tsüklofosfamiidi metaboolset konversiooni selle aktiivseks vormiks 4-hüdroksütsüklofosfamiidiks (4-OHCP) ning selle manustamine koos tiotepaga võib seetõttu vähendada aktiivse 4-OHCP sisaldust. Seepärast tuleb tiotepa manustamise ajal koos nimetatud ravimitega patsienti kliiniliselt jälgida.

Samaaegse kasutamise vastunäidustused

Kollapalaviku vaktsiin: oht surmaga lõppeva vaktsiinist tingitud generaliseerunud haiguse tekkeks.

Üldiselt ei tohi viiruste ja bakterite elusvaktsiine manustada patsiendile, kellele manustatakse immunosupressiivset kemoterapeutikumi, ning ravi lõpetamise ja vaktsineerimise vahele peab jääma vähemalt kolm kuud.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav järgmistel juhtudel:

Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollapalavik): potentsiaalselt surmaga lõppeva süsteemse haiguse tekke risk. Risk on suurem patsientidel, kelle immuunsus on olemasoleva haiguse tõttu juba vähenenud.

Selle asemel tuleb võimaluse korral (poliomüeliit) kasutada inaktiveeritud viiruse vaktsiini.

Fenütoiin: krampide sagenemise risk, mis tuleneb fenütoiini imendumise vähenemisest seedetraktis, mida põhjustab tsütotoksiline ravim, samuti tsütotoksilise ravimi toksilisuse suurenemise ja efektiivsuse kadumise risk, mis on tingitud fenütoiini maksametabolismi suurenemisest.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta järgmist:

Tsüklosporiin, takroliimus: liigne immunosupressioon koos lümfoproliferatiivse haiguse riskiga.

Alküülivad kemoterapeutikumid, kaasa arvatud tiotepa, pärsvivad vereplasma pseudokoliinesteraasi aktiivsust 35...70%. Suksinüülkoliini mõju võib pikeneda 5–15 minutit.

Tiotepat ei tohi manustada samaaegselt tsüklofosfamiidiga, kui mõlemad ravimid kuuluvad samasse ettevalmistavasse raviskeemi. TEPADINAt tuleb manustada pärast tsüklofosfamiidi infusiooni lõppu.

Tiotepa ja teiste müelosupressiivsete või müelotoksiliste ainete (nt tsüklofosfamiid, melfalaan, busulfaan, fludarabiin, treosulfaan) samaaegne kasutamine võib suurendada hematoloogiliste kõrvalnähtude riski, mida põhjustab kõnealuste ravimite toksilisusprofiilide kattumine.

Kõigile tsütotoksilistele ainetele omased koostoimed

Pahaloomuliste kasvaja korral esineva tromboosiriski suurenemise tõttu on antikoagulantravi kasutamine sage. Koagulatsioonitaseme suur isikutevaheline varieeruvus pahaloomulise kasvajaga patsientidel ning võimalikud suukaudsete antikoagulantide ja kemoterapia koostoimed eeldavad sagedasemat INRi (rahvusvaheline standardiseeritud suhe) kontrollimist patsientidel, keda on otsustatud suukaudsete antikoagulantidega ravida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning enne ravi algust tuleb teha rasedustest.

Rasedus

Tiotepa kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Prekliinilised uuringud on näidanud, et tiotepa põhjustab sarnaselt enamikele alküülivatele ainetele embrüo/loote surma ja väärarenguid (vt lõik 5.3). Seetõttu on tiotepa raseduse ajal vastunäidustatud.

Imetamine

On teadmata, kas tiotepa eritub rinnapiima. Ravimi farmakoloogiliste omaduste ja potentsiaalse toksilisuse tõttu rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule on imetamine ravi ajal tiotepaga vastunäidustatud.

Fertiilsus

Nagu enamik alküülivatest ainetest, võib tiotepa kahjustada mehe või naise fertiilsust. Meespatsiendid peaksid otsima enne ravi algust võimalust sperma külmsäilitamiseks ning ei tohi eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppemist (vt lõiku 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TEPADINA'1 on tugev toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Seda võivad samuti mõjutada teatud kõrvaltoimed, nt peeringlus, peavalu ja ähmane nägemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tiotepa ohutust on uuritud kõrvalnähtude põhjaliku ülevaate alusel, mis on koostatud kliiniliste uuringute avaldatud andmete põhjal. Kõnealustes uuringutes manustati tiotepat vereloome eellasrakkude siirdamist ettevalmistava ravina 6588 täiskasvanud ja 902 lapspatsiendile.

Hematoloogilisi, maksa- ja hingamissüsteemi raskeid toksilisi toimeid peeti ettevalmistava ravi ja siirdamisprotsessi eeldatavateks tagajärgedeks. Nende tagajärgede hulka kuuluvad infektsioonid ja siiriku peremehevastane reaktsioon haigusena (GvHD, *graft versus host disease*), mis olid eriti allogeense HPCT korral peamised, ent kaudsed haigestumise ja suremuse põhjused.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida tiotepat sisaldavate erinevate ettevalmistavate raviskeemide puhul täheldati, olid infektsioonid, tsütopeenia, äge GvHD ja krooniline GvHD, gastrointestinaalsed häired, hemorraagiline tsüstiit, limaskestapõletik.

Leukoentsefalopaatia

Täiskasvanutel ja lastel, kes olid eelnevalt saanud mitu korda keemiaravi (sh metotreksaadi- ja kiiritusravi), täheldati pärast tiotepaga ravimist leukoentsefalopaatiat. Mõnel juhul lõppes see surmaga.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Täiskasvanud

Kõrvaltoimed mida peeti vähemalt tõenäoliselt seotuks tiotepat sisaldava raviga ja mida täheldati täiskasvanud patsientidel ning millest teatati rohkem kui üksikjuhul, on esitatud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa. Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suurenend vastuvõtlikkus infektsioonidele Sepsis		Toksilise šoki sündroom	

Hea- ja pahaloomulised ning täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Raviga seotud sekundaarne pahaloomuline kasvaja		
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia Granulotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired	Äge GvHD Krooniline GvHD	Ülitundlikkus		
Endokriinsüsteemi häired		Hüpopituitarism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Vähenenud söögiisu Hüperglükeemia			
Psühhiaatrilised häired	Segasusseisund Muutused vaimses seisundis	Ärevus	Deliirium Närvilisus Hallutsinatsioonid Rahutus	
Närvisüsteemi häired	Peapööritus Peavalu Ähmane nägemine Entsefalopaatia Krambid Paresteesia	Ajuarteri aneurüsm Ekstrapüramidaalne häire Kognitiivne häire Ajuverejooks		Leukoentsefalopaatia
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Katarakt		
Kõrva ja labürindi kahjustused	Nõrgenenud kuulmine Ototoksilisus Tinnitus			
Südame häired	Arütmia	Tahhükardia Südamepuudulikkus	Kardiomiopaatia Müokardiit	
Vaskulaarsed häired	Lümfödem Hüpertensioon	Hemorraagia Emboolia		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Idiopaatiline kopsupõletiku sündroom Epistaksis	Kopsuturse Köha Pneumoniit	Hüpoksia	

Seedetrakti häired	Iiveldus Stomatiit Söögitorupõletik Oksendamine Kõhulahtisus Düspepsia Kõhuvalu Enteriit Koliit	Kõhukinnisus Seedetrakti perforatsioon Iileus	Seedetrakti haavand	
Maksa- ja sapiteede häired	Maksaveeni okulsioon Heptatomegaalia Ikterus			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Kihelus Alopeetsia	Erüteem	Pigmentatsioonihäire Erütrodermne psoriaas	Rasked toksilised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihase- ja sidekoe kahjustused	Seljavalu Lihasevalu Liigesevalu			
Neerude ja kuseteede häired	Hemorraagiline tsüstiit	Düsuuria Oliguuria Neerupuudulikkus Tsüstiit Hematuuria		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Asoospermia Amenorröa Tupeverejooks	Menopausi sümptomid Naiste viljatus Meeste viljatus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Asteenia Külmavärinad Üldine turse Põletik süstekohas Valu süstekohas Limaskestapõletik	Mitme elundi puudulikkus Valu		

Uuringud	Kaalutõus Vere bilirubiinisisalduse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Amülaasi aktiivsuse suurenemine	Vere kreatiniinisisalduse suurenemine Vere ureaasisalduse suurenemine Gammaglutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine Aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		
----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Lapsed

Kõrvalnähud, mida peeti vähemalt tõenäoliselt seotuks tiotepat sisaldava ettevalmistava raviga ja mida täheldati lapspatsientidel ning millest teatati rohkem kui ühel üksikjuhul, on esitatud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa. Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele Sepsis	Trombotsütopeeniline purpura	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Raviga seotud sekundaarne pahaloomuline kasvaja	
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia Granulotsütopeenia		
Immuunsüsteemi häired	Äge GvHD Krooniline GvHD		
Endokriinsüsteemi häired	Hüpopituitarism Hüpogonadism Hüpötüreoidism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Hüperglükeemia		
Psühhiaatrilised häired	Muutused vaimses seisundis	Üldisest kliinilisest seisundist tingitud vaimsed häired	

Närvisüsteemi häired	Peavalu Entsefalopaatia Krambid Ajuverejooks Mäluhäired Parees	Ataksia	Leukoentsefalopaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Nõrgenenud kuulmine		
Südame häired	Südameseiskus	Südameveresoonkonna puudulikkus Südamepuudulikkus	
Vaskulaarsed häired	Hemorraagia	Hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Pneumoniit	Idiopaatiline kopsupõletiku sündroom Kopsuverejooks Kopsuturse Epistaksis Hüpoksia Hingamisseiskus	Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus Stomatiit Oksendamine Kõhulahtisus Kõhuvalu	Enteriit Soolteummistus	
Maksa- ja sapiteede häired	Maksaveeni okulsioon	Maksapuudulikkus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Erüteem Ketendus Pigmentatsioonihäire		Rasked toksilised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Kasvupeetus		
Neerude ja kuseteede häired	Põie talitluse häired	Neerupuudulikkus Hemorraagiline tsüstiit	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Limaskestapõletik Valu Mitme elundi puudulikkus		

Uuringud	Vere bilirubiinisalduse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine Aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Alaniin-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Vere ureasisalduse suurenemine Vere elektrolüütide taseme häired Protrombiiniaja pikenemine	
----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tiotepa kohta ei ole teada üleannustamise juhte. Kõige tähtsamaks kõrvalnähuks on müeloablatsioon ja pantsütopeenia.

Tiotepa jaoks ei leidu teadaolevat antidooti.

Hoolikalt on vaja kontrollida hematoloogilist seisundit ja meditsiinilise näidustuse korral tuleb rakendada jõulisi toetava ravi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvajavastasedained, alküülivad ained, ATC-kood: L01AC01

Toimemehhanism

Tiotepa on polüfunktsionaalne tsütotoksiline aine, mis keemiliselt ja farmakoloogiliselt on suguluses lämmastikipriidiga. Tiotepa radiomimeetiline toime usutakse avalduvat etüleenimiini radikaalide vabanemisel, mis, sarnaselt kiiritusravi puhul esinevaga, lõhuvad DNA ahelad guaniini alküülimisel N-7 positsioonis, lõhkudes seose puriinaluse ja suhkru vahel ning vabastades alküülitud guaniini.

Kliiniline ohutus ja efektiivsus

Ettevalmistav ravi peab tagama tsütoreduktsiooni ja ideaaljuhul haiguse kõrvaldamise. Tiotepa annust piiravaks toksiliseks toimeks on luuüdi ablatsioon, mis võimaldab infusiooni annust autoloogse HPCT puhul oluliselt suurendada. Allogeense HPCT puhul peab ettevalmistav ravi olema piisavalt immunosupressiivne ning müeloablatiivne, et saada jagu hülgamisreaktsioonist. Tänu oma väga headele müeloablatiivsetele omadustele tugevdab tiotepa patsiendi immunosupressiooni ja müeloablatsiooni ning seeläbi siiriku sobitumist. See kompenseerib GvHD-ga seotud siirik-leukeemia-vastu efekti kadumise. Alküüliva ainaena on tiotepa *in vitro* kasvajaraku kasvu kõige tugevam inhibiitor, vajades seejuures väikseimat ravimisisalduse suurendamist. Tänu tiotepa ekstramedullaarse toksilisuse puudumisele, kuigi kasutatud on müelotoksilistest annustest suuremaid annuseid, on tiotepat kasutatud juba aastakümneid koos teiste kemoterapeutikumidega enne autoloogset või allogeenset HPTCd.

Järgmiseks esitatakse kliiniliste uuringute kokkuvõtlikud tulemused, mis kinnitavad tiotepa tõhusust:

Autoloogse vereloome eellasrakkude siirdamine

Hematoloogilised haigused

Siiriku sobitumine: tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on osutunud müeloablatiivseks.

Haigusvaba elulemus: kirjeldatud on 5 aasta hinnangulist elulemust 43%, mis kinnitab, et tiotepal põhinev autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel patsientidel tõhus ravistrateegia.

Haiguse retsidiiv: igasuguste tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul on teatatud haiguse retsidiiveerumisest rohkem kui ühe aasta pärast 60% või väiksemal arvul juhtudest, mida arstid peavad efektiivsuse kinnitamise läveks. Mõne hinnatud ettevalmistava raviskeemi puhul on alla 60protsendilist retsidiiveerumise määra kirjeldatud ka 5 aasta kohta.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 29...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 22 kuni 63 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: kirjeldatud on raviga seotud suremust 2,5...29%. Siirikuga seotud suremus oli 1 aasta jooksul 0...21%, kinnitades, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel täiskasvanud patsientidel ohutu.

Soliidtuumorid

Siiriku sobitumine: tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on osutunud müeloablatiivseks.

Haigusvaba elulemus: rohkem kui üks aasta kestva jälgimisperioodi puhul saadud protsendimäärad kinnitavad, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga patsientide raviks tõhus valik.

Haiguse retsidiiv: igasuguse tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi puhul teatati haiguse retsidiiveerumisest rohkem kui ühe aasta pärast alla 60% juhtudest, mida arstid peavad tõhususe kinnitamise läveks. Mõnel juhul saadi viie või kuue aasta retsidiiveerumise määraks vastavalt 35% ja 45%.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 30...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 11,7 kuni 87 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: raviga seotud suremuse osakaaluks saadi 0...2%. Siirikuga seotud suremuse väärtused olid 0...7,4%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga täiskasvanud patsientidel ohutu.

Allogeenne vereloome eellasrakkude siirdamine

Hematoloogilised haigused

Siiriku sobitumine: siiriku sobitumine saavutati (92...100%) iga teatatud ettevalmistava raviskeemi puhul ning leiti, et see toimus oodatud ajal. Seetõttu võib järeldada, et tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on müeloablatiivne.

GvHD (siiriku peremehevastane reaktsioon haigusena): igasugune hinnatud ettevalmistav ravi kinnitas GvHD III...IV raskusastme väikest esinemissagedust (4...24%).

Haigusvaba elulemus: rohkem kui üks aasta ja üle viie aasta kestva jälgimisperioodi puhul teatatud protsendimäärad kinnitavad, et tiotepat sisaldav allogeense HPCT ettevalmistav ravi on tõhus valik hematoloogiliste haigustega patsientide raviks.

Haiguse retsidiiv: igasuguse tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi puhul saadi haiguse retsidiiveerumise määraks rohkem kui ühe aasta pärast alla 40% juhtudest, mida arstid peavad tõhususe kinnitamise läveks. Mõnel juhul teatati viie ja kümne aasta kohta ka alla 40% jäävatest haiguse retsidiiveerumise määradest.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli vahemikus 31...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 7,3–120 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: teatati madalatest määradest, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav allogeense HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel täiskasvanud patsientidel ohutu.

Lapsed

Autoloogse vereloome eellasrakkude siirdamine

Soliidtuumorid

Siiriku sobitumine: sobitumine saavutati kõigil tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi kohta teatatud juhtudel.

Haigusvaba elulemus: 36 kuni 57 kuud kestva jälgimisperioodi puhul oli haigusvaba elulemus uuringutulemuste põhjal 46...70%. Arvestades seda, et kõikidel patsientidel raviti kõrge riskiga soliidtuumoreid, kinnitavad haigusvaba elulemuse tulemused, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga lastel efektiivne ravistrateegia.

Haiguse retsidiiv: kõigist teatatud tiotepat sisaldavate ettevalmistava ravi juhtudest moodustasid haiguse retsidiiveerumise juhud 12–57 kuu jooksul 33...57%. Pidades silmas, et kõikide patsientide puhul oli tegemist suure retsidiiveerumise riskiga või vähese paranemislootusega soliidtuumoriga, kinnitavad kõnealused näitajad tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi tõhusust.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 17...84%, kusjuures jälgimisperiood oli 12,3 kuni 99,6 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: raviga seotud suremuseks teatati 0...26,7%.

Siirikuga seotud suremus oli 0...18%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga lapspatientide puhul ohutu.

Allogeenne vereloome eellasrakkude siirdamine

Hematoloogilised haigused

Transplantaadi sobitumine: sobitumine saavutati kõigi hinnatud tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul, kusjuures õnnestumise määr oli 96...100%. Hematoloogiline taastumine toimus oodatud ajal.

Haigusvaba elulemus: üle ühe aasta kestnud jälgimisperioodi korral on teatatud haigusvabast elulemusest 40...75% patsientidest. Haigusvaba elulemuse tulemused kinnitavad, et tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi enne allogeenset HPCTd on hematoloogilisi haigusi põdevate lapspatientide ravimiseks tõhus ravistrateegia.

Haiguse retsidiiv: kõigi teatatud tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul oli haiguse retsidiiveerumise osakaal 15...44%. Need andmed kinnitavad tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi tõhusust kõigi hematoloogiliste haiguste puhul.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 50...100%, kusjuures jälgimisperiood oli 9,4 kuni 121 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: raviga seotud suremuseks teatati 0...2,5%.

Siirikuga seotud suremuse osakaal oli 0...30%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav allogeense HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel lastel ohutu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tiotepa imendumine seedetraktist ei ole usaldusväärne: tiotepa ebastabiilsus happelises keskkonnas takistab selle suukaudset manustamist.

Jaotumine

Tiotepa on ülimalt lipofiilne ühend. Pärast intravenooset manustamist on toimeaine plasmakontsentratsioonile iseloomulik kahefaasiline mudel koos kiire jaotusfaasiga. Tiotepa jaotusruumala on suur ja andmete kohaselt on see 40,8 l/m² kuni 75 l/m², mis märgib jaotumist kogu keha vesikeskkonnas. Tiotepa näiline jaotusruumala ei sõltu manustatud annusest.

Plasmaproteiinidega mitteseonduv osa moodustab 70...90% ning kirjeldatud on tiotepa ebaolulist seondumist gammaglobuliinidega ja minimaalset seondumist albumiiniga (10...30%).

Intravenoosse manustamise järel saavutatakse liikvoris praktiliselt sama ravimikontsentratsioon mis vereplasmas. Tiotepa liikvori/plasma kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC, *area under curve*) keskmine suhe on 0,93. Tiotepa peamise aktiivse metaboliidi TEPA kontsentratsioon liikvoris ja plasmas ületab lähteühendi kontsentratsiooni.

Biotransformatsioon

Tiotepat iseloomustab kiire ja ulatuslik maksa metabolism ning metaboliite võib uriinis leida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Metaboliidid on aktiivsed alküülivad ained, kuid nende roll tiotepa kasvavavastases toimes vajab veel selgitamist. Tiotepa teeb läbi tsütokroomi P450 isoensüümide CYP2B ja CYP3A perekondade vahendatud oksüdatiivse desulfureerimise, mille tulemusena tekib peamine ja aktiivne metaboliit TEPA (trietüleenfosforamiid). Tiotepa ja selle tuvastatud metaboliitide erituv hulk moodustab 54...100% kogu alküülivast toimest, mis näitab teiste alküülivate metaboliitide olemasolu. GSH-konjugaatide muutmisel N-atsetüültsüsteiini konjugaatideks, moodustuvad GSH, tsüsteinüülglytsiini ja tsüsteiini konjugaadid. Neid metaboliite uriinis ei leidu ning moodustumisel erituvad need tõenäoliselt sappi või muudetakse vahemetaboliitidena kiiresti tiotepa-merkapturaadiks.

Eritumine

Tiotepa kogukliirens oli 11,4...23,2 l/h/m². Eritumise poolväärtusaeg oli vahemikus 1,5 kuni 4,1 tundi. Tuvastatud metaboliidid TEPA, monoklorotepa ja tiotepa-merkapturaat erituvad kõik uriiniga. Tiotepa ja TEPA eritumine uriiniga jõuab peaaegu lõpule vastavalt 6 ja 8 tunni pärast. Tiotepa ja selle metaboliitide keskmine sisaldus uriinis on 0,5% ravimist muutumata kujul või monoklorotepana ja 11% TEPA ja tiotepa-merkapturaadina.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Puuduvad selged tõendid metaboolsete kliirensimehhanismide küllastumisest tiotepa suurte annuste puhul.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Tiotepa suurte annuste farmakokineetilised omadused 2...12 aastastel lastel ei näi olevat erinevad võrreldes omadustega lastega, kellele ravimit manustatakse annuses 75 mg/m², või võrreldes omadustega sama annust saavatel täiskasvanutel.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkuse mõju tiotepa eritumisele ei ole hinnatud.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkuse mõju tiotepa metabolismile ja eritumisele ei ole hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalseid ägeda ja korduvtoksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Näidatud on tiotepa genotoksilisust *in vitro* ja *in vivo* ning kartsinogeensust hiirtel ja rottidel.

Näidatud on tiotepa fertiilsust ja spermatogeneesi kahjustavat toimet isastel hiirtel ning munasarjafunktsiooni pärssivat toimet emastel hiirtel. Ravim oli hiirtel ja rottidel teratogeenne ning põhjustas küülikutel lootesurma. Kõnealused toimed ilmnisid inimestel kasutatavatest annustest väiksemate annuste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

TEPADINA on happelises keskkonnas ebastabiilne.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

18 kuud.

Pärast lahustamist

Pärast lahustamist on tõendatud keemiline ja füüsikaline kasutusaegne stabiilsus 8 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse temperatuuril 2°C...8°C.

Pärast lahjendamist

Pärast lahjendamist on keemiline ja füüsikaline kasutusaegne stabiilsus tõendatud 24 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse temperatuuril 2°C...8°C, ning 4 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegsete säilitusaegade ja -tingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja tavaliselt ei tohiks need juhul, kui ravim on lahjendatud kontrollitud ja kinnitatud aseptilistes tingimustes, olla pikemad kui ülalnimetatud tingimused.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Pärast lahustamist ja lahjendamist

Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kummikorgiga (klorobutüül) I tüüpi klaasviaal, mis sisaldab 15 mg tiotepat.

Pakendi suurus on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

TEPADINA ettevalmistamine

Tuleb järgida nõuetekohaseid pahaloomuliste kasvaja vastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure. Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarvooluga tõmbekapi kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb TEPADINA lahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik, et vältida kokkupuudet naha või limaskestadega. Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmneda paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse valmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada.

Lahustamine

TEPADINA tuleb lahustada 1,5 ml steriilse süsteveega.

Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 1,5 ml steriilset süstevett.

Süstige süstla sisu läbi kummikorgi viaali.

Seejärel eemaldage süstal ja nõel ning segage lahust käsitsi, viaali korduvalt ümber pöörates.

Kasutada tohib üksnes värvitut lahust, mis ei sisalda tahkeid osakesi. Lahus võib mõnikord olla sätendav, kuid ka sellist lahust võib kasutada.

Järgnev lahjendamine infusioonikotis

Lahustatud lahus on hüpotooniline ja seda tuleb enne manustamist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg) või sobiva ruumala naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega saavutamaks TEPADINA lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1 mg/ml.

Manustamine

Enne manustamist kontrollige visuaalselt, et TEPADINA lahuses poleks osakesi. Sadet sisaldavat lahust ei tohi kasutada. Enne ja pärast iga infusiooni tuleb püsikateetrit loputada umbes 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Manustage infusioonilahus patsientidele infusioonikomplekti abil, mis sisaldab 0,2 µm filtrit. Filtreerimine ei mõjuta lahuse kangust.

Hävitamine

TEPADINA on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/622/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. märts 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. märts 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TEPADINA 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial pulbriga sisaldab 100 mg tiotepat.

Pärast 10 ml süsteveega lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kristalliline pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TEPADINA on näidustatud koos teiste kemoterapeutikumidega:

- ettevalmistava ravina kas koos kogu keha kiiritamisega või ilma selleta enne allogeenset või autoloogset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT, *haematopoietic progenitor cell transplantation*) hematoloogiliste haiguste korral täiskasvanutel ja lastel;
- kui kõrgdoosis keemiaravi koos HPCTga on asjakohane soliidtuumorite raviks täiskasvanutel ja lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

TEPADINA manustamine võib toimuda üksnes vereloome eellasrakkude siirdamise ettevalmistava ravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

TEPADINAt manustatakse erinevates annustes koos teiste kemoterapeutikumidega enne vereloome eellasrakkude siirdamist patsientidele, kellel on hematoloogiline haigus või soliidtuumor.

TEPADINA annustamine täiskasvanutel ja lastel sõltub HPCT tüübist (autoloogne või allogeenne) ja haigusest.

Täiskasvanud

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI LÜMFOOM

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitatav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Soliidtuumorid

Soovitatav annus soliidtuumorite puhul on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 2–5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

RINNANÄARMEVÄHK

Soovitatav annus on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3–5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 3–4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

MUNASARJAVÄHK

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 500 mg/m² (13,51 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SUGURAKKUDE KASVAJAD

Soovitatav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–3 päeva järjest enne allogeenet HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitatav annus lümfoomi puhul on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenet HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 185 mg/m² (5 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitatav annus on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse kahe igapäevase infusioonina enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Lapsed

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Soliidtuumorid

Soovitatav annus soliidtuumorite puhul on 150 mg/m² ööpäevas (6 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitatav annus on 200 mg/m² ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

REFRAKTOORNE TSÜTOPEENIA

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

GENEETILISED HAIGUSED

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SIRPRAKULINE ANEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Uuringuid neerupuudulikkusega patsientidel ei ole läbi viidud. Et tiotepa ja selle metaboliidid erituvad uriini kaudu vähe, ei soovitata kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel annust muuta. Siiski on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksapuudulikkus

Uuringuid maksapuudulikkusega patsientidel ei ole läbi viidud. Et tiotepa metaboliseerub peamiselt maksa kaudu, on vaja olla ettevaatlik tiotepa kasutamisega maksapuudulikkusega ja eelkõige tõsise maksapuudulikkusega patsientide puhul. Maksanäitajate mööduvate muutuste korral ei ole annuse muutmine soovitatav (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid

Tiotepa manustamist eakatel patsientidel ei ole eraldi uuritud. Kliiniliste uuringute käigus manustati ka üle 65 aasta vanustele patsientidele sama kumulatiivne annus nagu teistele patsientidele. Annuse muutmist ei peetud vajalikuks.

Manustamisviis

TEPADINA-t võib manustada üksnes kvalifitseeritud tervishoiutöötaja intravenoosse infusioonina 2–4 tunni jooksul tsentraalse veeni kateetri kaudu.

Iga TEPADINA viaal tuleb lahustada 10 ml steriilse süsteveega. Manustamiseks tuleb lahustatud viaalide kogumaht enne manustamist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg). Juhul, kui laste raviks kasutamisel on annus väiksem kui 250 mg, võib TEPADINA lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1 mg/ml saavutamiseks kasutada sobivat kogust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Manustamiseelse lahustamise ja edasise lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmneda paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse ettevalmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Manustamine koos kollapalaviku vaktsiini ning viiruste ja bakterite elusvaktsiinidega (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tiotepa kasutamisel vastavalt soovitatavale annusele ja manustamisskeemile on ravitulemuseks tugeva müelosupressiooni teke kõigil patsientidel. Välja võib areneda raske granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia või nende mis tahes kombinatsioon. Ravi ajal ja kuni täieliku taastumiseni tuleb sageli jälgida täielikku verepilti, kaasa arvatud leukotsüütide valem ja trombotsüütide sisaldus. Vastavalt meditsiinilisele näidustusele tuleb kasutada trombotsüütide ja erütrotsüütide ülekandeid ning kasvufaktoreid, näiteks granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*). Tiotepaga ravimise ajal ja pärast siirdamist on igapäevane leukotsüütide ja trombotsüütide sisalduse määramine soovitatav vähemalt 30 päeva jooksul.

Infektsioonide vältimiseks ja ravimiseks neutropeenia perioodil tuleb kaaluda infektsioonivastaste (antibakteriaalsete, antifungaalsete, antiviraalsete) preparaatide profülaktilist või empiirilist kasutamist.

Tiotepa kasutamist maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud. Et tiotepa metabolism toimub peamiselt maksa kaudu, tuleb tiotepa kasutamisel olla ettevaatlik varasema maksapuudulikkusega, eriti aga raskekujulise maksapuudulikkusega patsientidel. Nende patsientide ravimisel on hepatotoksiliste toimete varaseks avastamiseks soovitatav siirdamisjärgselt regulaarselt jälgida seerumi transaminaaside ja aluselise fosfataasi aktiivsust ja bilirubiini kontsentratsiooni.

Patsientidel, kes on saanud eelnevalt kiiritusravi, mis on suurem või võrdne kolme tsükli keemiaraviga, või kellele on juba varem tehtud vereloome eellasrakkude siirdamine, võib olla suurem maksaveenide oklusiooni tekke oht (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on esinenud südamehaigusi. Tiotepat saavatel patsientidel tuleb südametööd regulaarselt jälgida.

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on esinenud neeruhaigusi. Tiotepaga ravimise ajal tuleb kaaluda neerufunktsiooni regulaarset jälgimist.

Tiotepa võib põhjustada pulmonaalset toksilisust, mis võib vähendada teiste tsütotoksiliste ainete (busulfaan, fludarabiin ja tsüklofosfamid) mõju (vt lõik 4.8).

Eelnev aju või kraniospinaalne kiiritusravi võib põhjustada tõsiseid toksilisi reaktsioone (nt entsefalopaatia).

Patsiendile tuleb selgitada, et tiotepa kui inimestel tuntud kantserogeeniga kaasneb sekundaarsete pahaloomuliste kasvajate tekkeriski suurenemine.

Kasutamine koos nõrgestatud elusvaktsiinidega (v.a kollapalaviku vaktsiinid), fenütoiini ja fosfenütoiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Tiotepat ei tohi manustada samaaegselt tsüklofosfamidiga, kui sama ettevalmistav raviskeem sisaldab mõlemat ravimit. TEPADINAt tuleb manustada pärast tsüklofosfamidi infusiooni lõppu (vt lõik 4.5).

Tiotepa ja CYP2B6 või CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente kliiniliselt hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Nagu enamik alküülivatest ainetest, võib ka tiotepa kahjustada meeste või naiste fertiilsust. Meespatsiendid peaksid enne ravi algust otsima võimalust sperma külmsäilitamiseks ning ei tohiks eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilised koostoimed tiotepaga

Viiruste ja bakterite elusvaktsiine ei tohi manustada patsientidele, kes saavad ravi immunosupressiivse kemoterapeutikumiga, ning ravi lõpetamise ja vaksineerimise vahele peab jääma vähemalt kolm kuud.

Tiotepa metabolism toimub CYP2B6 ja CYP3A4 kaudu. Koosmanustamine CYP2B6 inhibiitoritega (nt klopidogreel ja tiklopidiin) või CYP3A4 inhibiitoritega (nt seentevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin ning proteaasi inhibiitorid) võib suurendada tiotepa sisaldust vereplasmas ning vähendada aktiivse metaboliidi TEPA sisaldust vereplasmas. Manustamine koos tsütokroomi P450 indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) võib suurendada tiotepa metabolismi, mis tõstab aktiivse metaboliidi sisaldust vereplasmas. Seetõttu tuleb tiotepa manustamisel koos nimetatud ravimitega patsiente hoolikalt jälgida.

Tiotepa on CYP2B6 nõrk inhibiitor ja võib seetõttu suurendada CYP2B6 kaudu metaboliseeruvate ainete (nt ifosfamiid, tamoksifeen, bupropioon, efavirents ja tsüklofosfamiid) sisaldust vereplasmas. CYP2B6 katalüüsib tsüklofosfamiidi metaboolset konversiooni selle aktiivseks vormiks 4-hüdroksütsüklofosfamiidiks (4-OHCP) ning selle manustamine koos tiotepaga võib seetõttu vähendada aktiivse 4-OHCP sisaldust. Seepärast tuleb tiotepa manustamise ajal koos nimetatud ravimitega patsienti kliiniliselt jälgida.

Samaaegse kasutamise vastunäidustused

Kollapalaviku vaktsiin: oht surmaga lõppeva vaktsiinist tingitud generaliseerunud haiguse tekkeks.

Üldiselt ei tohi viiruste ja bakterite elusvaktsiine manustada patsiendile, kellele manustatakse immunosupressiivset kemoterapeutikumi, ning ravi lõpetamise ja vaktsineerimise vahele peab jääma vähemalt kolm kuud.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav järgmistel juhtudel

Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollapalavik): potentsiaalselt surmaga lõppeva süsteemse haiguse tekke risk. Risk on suurem patsientidel, kelle immuunsus on olemasoleva haiguse tõttu juba vähenenud.

Selle asemel tuleb võimaluse korral (poliomüeliit) kasutada inaktiveeritud viiruse vaktsiini.

Fenütoiin: krampide sagenemise risk, mis tuleneb fenütoiini imendumise vähenemisest seedetraktis, mida põhjustab tsütotoksiline ravim, samuti tsütotoksilise ravimi toksilisuse suurenemise ja efektiivsuse kadumise risk, mis on tingitud fenütoiini maksametabolismi suurenemisest.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta järgmist

Tsüklosporiin, takroliimus: liigne immunosupressioon koos lümfoproliferatiivse haiguse riskiga.

Alküülivad kemoterapeutikumid, kaasa arvatud tiotepa, pärsvivad vereplasma pseudokoliinesteraasi aktiivsust 35...70%. Suksinüülkoliini mõju võib pikeneda 5–15 minutit.

Tiotepat ei tohi manustada samaaegselt tsüklofosfamiidiga, kui mõlemad ravimid kuuluvad samasse ettevalmistavasse raviskeemi. TEPADINAt tuleb manustada pärast tsüklofosfamiidi infusiooni lõppu.

Tiotepa ja teiste müelosupressiivsete või müelotoksiliste ainete (nt tsüklofosfamiid, melfalaan, busulfaan, fludarabiin, treosulfaan) samaaegne kasutamine võib suurendada hematoloogiliste kõrvalnähtude riski, mida põhjustab kõnealuste ravimite toksilisusprofiilide kattumine.

Kõigile tsütotoksilistele ainetele omased koostoimed

Pahaloomuliste kasvaja korral esineva tromboosiriski suurenemise tõttu on antikoagulantravi kasutamine sage. Koagulatsioonitaseme suur isikutevaheline varieeruvus pahaloomulise kasvajaga patsientidel ning võimalikud suukaudsete antikoagulantide ja kemoterapia koostoimed eeldavad sagedasemat INRi (rahvusvaheline standardiseeritud suhe) kontrollimist patsientidel, keda on otsustatud suukaudsete antikoagulantidega ravida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning enne ravi algust tuleb teha rasedustest.

Rasedus

Tiotepa kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Prekliinilised uuringud on näidanud, et tiotepa põhjustab sarnaselt enamikele alküülivatele ainetele embrüo/loote surma ja väärarenguid (vt lõik 5.3). Seetõttu on tiotepa raseduse ajal vastunäidustatud.

Imetamine

On teadmata, kas tiotepa eritub rinnapiima. Ravimi farmakoloogiliste omaduste ja potentsiaalse toksilisuse tõttu rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule on imetamine ravi ajal tiotepaga vastunäidustatud.

Fertiilsus

Nagu enamik alküülivatest ainetest, võib tiotepa kahjustada mehe või naise fertiilsust. Meespatsiendid peaksid otsima enne ravi algust võimalust sperma külmsäilitamiseks ning ei tohi eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppemist (vt lõiku 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TEPADINA'l on tugev toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Seda võivad samuti mõjutada teatud kõrvaltoimed, nt pearinglus, peavalu ja ähmane nägemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tiotepa ohutust on uuritud kõrvalnähtude põhjaliku ülevaate alusel, mis on koostatud kliiniliste uuringute avaldatud andmete põhjal. Kõnealustes uuringutes manustati tiotepat vereloome eellasrakkude siirdamist ettevalmistava ravina 6588 täiskasvanud ja 902 lapspatsiendile.

Hematoloogilisi, maksa- ja hingamissüsteemi raskeid toksilisi toimeid peeti ettevalmistava ravi ja siirdamisprotsessi eeldatavateks tagajärgedeks. Nende tagajärgede hulka kuuluvad infektsioonid ja siiriku peremehevastane reaktsioon haigusena (GvHD, *graft versus host disease*), mis olid eriti allogeense HPCT korral peamised, ent kaudsed haigestumise ja suremuse põhjused.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida tiotepat sisaldavate erinevate ettevalmistavate raviskeemide puhul täheldati, olid infektsioonid, tsütopeenia, äge GvHD ja krooniline GvHD, gastrointestinaalsed häired, hemorraagiline tsüstiit, limaskestapõletik.

Leukoentsefalopaatia

Täiskasvanutel ja lastel, kes olid eelnevalt saanud mitu korda keemiaravi (sh metotreksaadi- ja kiiritusravi), täheldati pärast tiotepaga ravimist leukoentsefalopaatiat. Mõnel juhul lõppes see surmaga.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Täiskasvanud

Kõrvaltoimed, mida peeti vähemalt tõenäoliselt seotuks tiotepat sisaldava raviga ja mida täheldati täiskasvanud patsientidel ning millest teatati rohkem kui üksikjuhul, on esitatud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa. Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele Sepsis		Toksilise šoki sündroom	

Hea- ja pahaloomulised ning täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Raviga seotud sekundaarne pahaloomuline kasvaja		
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia Granulotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired	Äge GvHD Krooniline GvHD	Ülitundlikkus		
Endokriinsüsteemi häired		Hüpopituitarism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Vähenenud söögiisu Hüperglükeemia			
Psühhiaatrilised häired	Segasusseisund Muutused vaimses seisundis	Ärevus	Deliirium Närvilisus Hallutsinatsioonid Rahutus	
Närvisüsteemi häired	Peapööritus Peavalu Ähmane nägemine Entsefalopaatia Krambid Paresteesia	Ajuarteri aneurüsm Ekstrapüramidaalne häire Kognitiivne häire Ajuverejooks		Leukoentsefalopaatia
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Katarakt		
Kõrva ja labürindi kahjustused	Nõrgenenud kuulmine Ototoksilisus Tinnitus			
Südame häired	Arütmia	Tahhükardia Südamepuudulikkus	Kardiomiopaatia Müokardiit	
Vaskulaarsed häired	Lümfödem Hüpertensioon	Hemorraagia Emboolia		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Idiopaatiline kopsupõletiku sündroom Epistaksis	Kopsuturse Kõha Pneumoniit	Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Iiveldus Stomatiit Söögitorupõletik Oksendamine Kõhulahtisus Düspepsia Kõhuvalu Enteriit Koliit	Kõhukinnisus Seedetrakti perforatsioon Ileus	Seedetrakti haavand	

Maksa- ja sapiteede häired	Maksaveeni okulsioon Heptatomegaalia Ikterus			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Kihelus Alopeetsia	Erüteem	Pigmentatsioonihäire Erütrodermne psoriaas	Rasked toksilised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihase- ja sidekoe kahjustused	Seljavalu Lihasevalu Liigesevalu			
Neerude ja kuseteede häired	Hemorraagiline tsüstiit	Düsuuria Oliguuria Neerupuudulikkus Tsüstiit Hematuuria		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Asoospermia Amenorröa Tupeverejooks	Menopausi sümptomid Naiste viljatus Meeste viljatus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Asteenia Külmavärinad Üldine turse Põletik süstekohas Valu süstekohas Limaskestapõletik	Mitme elundi puudulikkus Valu		
Uuringud	Kaalutõus Vere bilirubiinisalduse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Amülaasi aktiivsuse suurenemine	Vere kreatiniinisalduse suurenemine Vere ureasisalduse suurenemine Gammaglutamüül-transferraasi aktiivsuse suurenemine Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine Aspartaat-aminotransferraasi aktiivsuse suurenemine		

Lapsed

Kõrvalnähud, mida peeti vähemalt tõenäoliselt seotuks tiotepat sisaldava ettevalmistava raviga ja mida täheldati lapspatsientidel ning millest teatati rohkem kui ühel üksikjuhul, on esitatud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa. Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: : väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele Sepsis	Trombotsütopeeniline purpura	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Raviga seotud sekundaarne pahaloomuline kasvaja	
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia Granulotsütopeenia		
Immuunsüsteemi häired	Äge GvHD Krooniline GvHD		
Endokriinsüsteemi häired	Hüpopituitarism Hüpogonadism Hüpotüreoidism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Hüperglükeemia		
Psühhiaatrilised häired	Muutused vaimses seisundis	Üldisest kliinilisest seisundist tingitud vaimsed häired	
Närvisüsteemi häired	Peavalu Entsefalopaatia Krambid Ajuverejooks Mäluhäired Parees	Ataksia	Leukoentsefalopaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Nõrgenenud kuulmine		
Südame häired	Südameseiskus	Südameveresoonkonna puudulikkus Südamepuudulikkus	
Vaskulaarsed häired	Hemorraagia	Hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Pneumoniit	Idiopaatiline kopsupõletiku sündroom Kopsuverejooks Kopsuturse Epistaksis Hüpoksia Hingamisseiskus	Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Seedetrakti häired	Iiveldus Stomatiit Oksendamine Kõhulahtisus Kõhuvalu	Enteriit Soolteummistus	
Maksa- ja sapiteede häired	Maksaveeni okulsioon	Maksapuudulikkus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Erüteem Ketendus Pigmentatsioonihäire		Rasked toksilised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Kasvupeetus		
Neerude ja kuseteede häired	Põie talitluse häired	Neerupuudulikkus Hemorraagiline tsüstiit	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Limaskestapõletik Valu Mitme elundi puudulikkus		
Uuringud	Vere bilirubiinisalduse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine Aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Alaniin-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Vere ureasisalduse suurenemine Vere elektrolüütide taseme häired Protrombiiniaja pikenemine	

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tiotepa kohta ei ole teada üleannustamise juhte. Kõige tähtsamaks kõrvalnähuks on müeloablatsioon ja pantsütopeenia.

Tiotepa jaoks ei leitud teadaolevat antidooti.

Hoolikalt on vaja kontrollida hematoloogilist seisundit ja meditsiinilise näidustuse korral tuleb rakendada jõulisi toetava ravi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvjavastased ained, alküülivad ained, ATC-kood: L01AC01

Toimemehhanism

Tiotepa on polüfunktsionaalne tsütotoksiline aine, mis keemiliselt ja farmakoloogiliselt on suguluses lämmastikipriidiga. Tiotepa radiomimeetiline toime usutakse avalduvat etüleenimiini radikaalide vabanemisel, mis, sarnaselt kiiritusravi puhul esinevaga, lõhuvad DNA ahelad guaniini alküülimisel N-7 positsioonis, lõhkudes seose puriinaluse ja suhkru vahel ning vabastades alküülitud guaniini.

Kliiniline ohutus ja efektiivsus

Ettevalmistav ravi peab tagama tsütoreduktsiooni ja ideaaljuhul haiguse kõrvaldamise. Tiotepa annust piiravaks toksiliseks toimeks on luuüdi ablatsioon, mis võimaldab infusiooni annust autoloogse HPCT puhul oluliselt suurendada. Allogeense HPCT puhul peab ettevalmistav ravi olema piisavalt immunosupressiivne ning müeloablatiivne, et saada jagu hülgamisreaktsioonist. Tänu oma väga headele müeloablatiivsetele omadustele tugevdab tiotepa patsiendi immunosupressiooni ja müeloablatsiooni ning seeläbi siiriku sobitumist. See kompenseerib GvHD-ga seotud siirik-leukeemia-vastu efekti kadumise. Alküüliva ainaena on tiotepa *in vitro* kasvajaraku kasvu kõige tugevam inhibiitor, vajades seejuures väikseimat ravimisisalduse suurendamist. Tänu tiotepa ekstramedullaarse toksilisuse puudumisele, kuigi kasutatud on müelotoksilistest annustest suuremaid annuseid, on tiotepat kasutatud juba aastakümneid koos teiste kemoterapeutikumidega enne autoloogset või allogeenset HPTCd.

Järgmiseks esitatakse kliiniliste uuringute kokkuvõtlikud tulemused, mis kinnitavad tiotepa tõhusust:

Autoloogne vereloome eellasrakkude siirdamine

Hematoloogilised haigused

Siiriku sobitumine: tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on osutunud müeloablatiivseks.

Haigusvaba elulemus: kirjeldatud on 5 aasta hinnangulist elulemust 43%, mis kinnitab, et tiotepal põhinev autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel patsientidel tõhus ravistrateegia.

Haiguse retsidiiv: igasuguste tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul on teatatud haiguse retsidiiveerumisest rohkem kui ühe aasta pärast 60% või väiksemal arvul juhtudest, mida arstid peavad efektiivsuse kinnitamise läveks. Mõne hinnatud ettevalmistava raviskeemi puhul on alla 60protsendilist retsidiiveerumise määra kirjeldatud ka 5 aasta kohta.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 29...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 22 kuni 63 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: kirjeldatud on raviga seotud suremust 2,5...29%. Siirikuga seotud suremus oli 1 aasta jooksul 0...21%, kinnitades, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel täiskasvanud patsientidel ohutu.

Soliidtuumorid

Siiriku sobitumine: tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on osutunud müeloablatiivseks.

Haigusvaba elulemus: rohkem kui üks aasta kestva jälgimisperioodi puhul saadud protsendimäärad kinnitavad, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga patsientide raviks tõhus valik.

Haiguse retsidiiv: igasuguse tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi puhul teatati haiguse retsidiiveerumisest rohkem kui ühe aasta pärast alla 60% juhtudest, mida arstid peavad tõhususe kinnitamise läveks. Mõnel juhul saadi viie või kuue aasta retsidiiveerumise määraks vastavalt 35% ja 45%.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 30...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 11,7 kuni 87 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: raviga seotud suremuse osakaaluks saadi 0...2%. Siirikuga seotud suremuse väärtused olid 0...7,4%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga täiskasvanud patsientidel ohutu.

Allogeenne vereloome eellasrakkude siirdamine

Hematoloogilised haigused

Siiriku sobitumine: siiriku sobitumine saavutati (92...100%) iga teatatud ettevalmistava raviskeemi puhul ning leiti, et see toimus oodatud ajal. Seetõttu võib järeldada, et tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on müeloablatiivne.

GvHD (siiriku peremehevastane reaktsioon haigusena): igasugune hinnatud ettevalmistav ravi kinnitas GvHD III...IV raskusastme väikest esinemissagedust (4...24%).

Haigusvaba elulemus: rohkem kui üks aasta ja üle viie aasta kestva jälgimisperioodi puhul teatatud protsendimäärad kinnitavad, et tiotepat sisaldav allogeense HPCT ettevalmistav ravi on tõhus valik hematoloogiliste haigustega patsientide raviks.

Haiguse retsidiiv: igasuguse tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi puhul saadi haiguse retsidiiveerumise määraks rohkem kui ühe aasta pärast alla 40% juhtudest, mida arstid peavad tõhususe kinnitamise läveks. Mõnel juhul teatati viie ja kümne aasta kohta ka alla 40% jäävatest haiguse retsidiiveerumise määradest.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli vahemikus 31...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 7,3–120 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: teatati madalatest määradest, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav allogeense HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel täiskasvanud patsientidel ohutu.

Lapsed

Autoloogne vereloome eellasrakkude siirdamine

Soliidtuumorid

Siiriku sobitumine: sobitumine saavutati kõigil tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi kohta teatatud juhtudel.

Haigusvaba elulemus: 36 kuni 57 kuud kestva jälgimisperioodi puhul oli haigusvaba elulemus uuringutulemuste põhjal 46...70%. Arvestades seda, et kõikidel patsientidel raviti kõrge riskiga soliidtuumoreid, kinnitavad haigusvaba elulemuse tulemused, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga lastel efektiivne ravistrateegia.

Haiguse retsidiiv: kõigist teatatud tiotepat sisaldavate ettevalmistava ravi juhtudest moodustasid haiguse retsidiiveerumise juhud 12–57 kuu jooksul 33...57%. Pidades silmas, et kõikide patsientide puhul oli tegemist suure retsidiiveerumise riskiga või vähese paranemislootusega soliidtuumoritega, kinnitavad kõnealused näitajad tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi tõhusust.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 17...84%, kusjuures jälgimisperiood oli 12,3 kuni 99,6 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: raviga seotud suremuseks teatati 0...26,7%.

Siirikuga seotud suremus oli 0...18%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga lapsipatsientide puhul ohutu.

Allogeenne vereloome eellasrakkude siirdamine

Hematoloogilised haigused

Transplantaadi sobitumine: sobitumine saavutati kõigi hinnatud tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul, kusjuures õnnestumise määr oli 96...100%. Hematoloogiline taastumine toimus oodatud ajal.

Haigusvaba elulemus: üle ühe aasta kestnud jälgimisperioodi korral on teatatud haigusvabast elulemusest 40...75% patsientidest. Haigusvaba elulemuse tulemused kinnitavad, et tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi enne allogeenset HPCTd on hematoloogilisi haigusi põdevate lapsipatsientide ravimiseks tõhus ravistrateegia.

Haiguse retsidiiv: kõigi teatatud tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul oli haiguse retsidiiveerumise osakaal 15...44%. Need andmed kinnitavad tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi tõhusust kõigi hematoloogiliste haiguste puhul.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 50...100%, kusjuures jälgimisperiood oli 9,4 kuni 121 kuud.

Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: raviga seotud suremuseks teatati 0...2,5%.

Siirikuga seotud suremuse osakaal oli 0...30%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav allogeense HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel lastel ohutu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tiotepa imendumine seedetraktist ei ole usaldusväärne: tiotepa ebastabiilsus happelises keskkonnas takistab selle suukaudset manustamist.

Jaotumine

Tiotepa on ülimalt lipofiilne ühend. Pärast intravenooset manustamist on toimeaine plasmakontsentratsioonile iseloomulik kahefaasiline mudel koos kiire jaotusfaasiga. Tiotepa jaotusruumala on suur ja andmete kohaselt on see 40,8 l/m² kuni 75 l/m², mis märgib jaotumist kogu keha vesikeskkonnas. Tiotepa näiline jaotusruumala ei sõltu manustatud annusest.

Plasmaproteiinidega mitteseonduv osa moodustab 70...90% ning kirjeldatud on tiotepa ebaolulist seondumist gammaglobuliinidega ja minimaalset seondumist albumiiniga (10...30%).

Intravenoosse manustamise järel saavutatakse liikvoris praktiliselt sama ravimikontsentratsioon mis vereplasmas. Tiotepa liikvori/plasma kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC, *area under curve*) keskmine suhe on 0,93. Tiotepa peamise aktiivse metaboliidi TEPA kontsentratsioon liikvoris ja plasmas ületab lähteühendi kontsentratsiooni.

Biotransformatsioon

Tiotepat iseloomustab kiire ja ulatuslik maksa metabolism ning metaboliite võib uriinis leida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Metaboliidid on aktiivsed alküülivad ained, kuid nende roll tiotepa kasvajakasvatases toimes vajab veel selgitamist. Tiotepa teeb läbi tsütokroomi P450 isoensüümide CYP2B ja CYP3A perekondade vahendatud oksüdatiivse desulfureerimise, mille tulemusena tekib peamine ja aktiivne metaboliit TEPA (trietüleenfosforamiid). Tiotepa ja selle tuvastatud metaboliitide erituv hulk moodustab 54...100% kogu alküülivast toimest, mis näitab teiste alküülivate metaboliitide olemasolu. GSH-konjugaatide muutumisel N-atsetüültsüsteiini konjugaatideks, moodustuvad GSH, tsüsteinüülglütsiini ja tsüsteiini konjugaadid. Neid metaboliite uriinis ei leidu ning moodustumisel erituvad need tõenäoliselt sappi või muudetakse vahemetaboliitidena kiiresti tiotepa-merkapturaadiks.

Eritumine

Tiotepa kogukliirens oli 11,4...23,2 l/h/m². Eritumise poolväärtusaeg oli vahemikus 1,5 kuni 4,1 tundi. Tuvastatud metaboliidid TEPA, monoklorotepa ja tiotepa-merkapturaat erituvad kõik uriiniga. Tiotepa ja TEPA eritumine uriiniga jõuab peaaegu lõpule vastavalt 6 ja 8 tunni pärast. Tiotepa ja selle metaboliitide keskmine sisaldus uriinis on 0,5% ravimist muutumata kujul või monoklorotepana ja 11% TEPA ja tiotepa-merkapturaadina.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Puuduvad selged tõendid metaboolsete kliirensimehhanismide küllastumisest tiotepa suurte annuste puhul.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Tiotepa suurte annuste farmakokineetilised omadused 2...12 aastastel lastel ei näi olevat erinevad võrreldes omadustega lastega, kellele ravimit manustatakse annuses 75 mg/m², või võrreldes omadustega sama annust saavatel täiskasvanutel.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkuse mõju tiotepa eritumisele ei ole hinnatud.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkuse mõju tiotepa metabolismile ja eritumisele ei ole hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalseid ägeda ja korduv toksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Näidatud on tiotepa genotoksilisust *in vitro* ja *in vivo* ning kartsinogeensust hiirtel ja rottidel.

Näidatud on tiotepa fertiilsust ja spermatogeneesi kahjustavat toimet isastel hiirtel ning munasarjafunktsiooni pärssivat toimet emastel hiirtel. Ravim oli hiirtel ja rottidel teratogeenne ning põhjustas küülikutel lootesurma. Kõnealused toimed ilmsesid inimestel kasutatavatest annustest väiksemate annuste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

TEPADINA on happelises keskkonnas ebastabiilne.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

18 kuud.

Lahustatud ja lahjendatud ravimi säilitamistingimused

Pärast lahustamist on tõendatud keemiline ja füüsikaline kasutusaegne stabiilsus 8 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse temperatuuril 2 °C ... 8 °C.

Pärast lahjendamist

Pärast lahjendamist on keemiline ja füüsikaline kasutusaegne stabiilsus tõendatud 24 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse temperatuuril 2 °C ... 8 °C, ning 4 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegsete säilitusaegade ja -tingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja tavaliselt ei tohiks need juhul, kui ravim on lahjendatud kontrollitud ja kinnitatud aseptilistes tingimustes, olla pikemad kui ülalnimetatud tingimused.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Pärast lahustamist ja lahjendamist

Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kummikorgiga (butüül) I tüüpi klaasviaal, mis sisaldab 100 mg tiotepat.

Pakendi suurus on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

TEPADINA ettevalmistamine

Tuleb järgida nõuetekohaseid pahaloomuliste kasvajate vastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure. Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarvooluga tõmbekapi kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb TEPADINA lahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik, et vältida kokkupuudet naha või limaskestadega. Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmuda paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse valmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada.

Lahustamine

TEPADINA tuleb lahustada 10 ml steriilse süsteveega.

Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 10 ml steriilset süstevett.

Süstige süstla sisu läbi kummikorgi viaali.

Seejärel eemaldage süstal ja nõel ning segage lahust käsitsi, viaali korduvalt ümber pöörates.

Kasutada tohib üksnes värvitut lahust, mis ei sisalda tahkeid osakesi. Lahus võib mõnikord olla sätendav, kuid ka sellist lahust võib kasutada.

Järgnev lahjendamine infusioonikotis

Lahustatud lahus on hüpotooniline ja seda tuleb enne manustamist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg) või sobiva ruumala naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega saavutamaks TEPADINA lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1 mg/ml.

Manustamine

Enne manustamist kontrollige visuaalselt, et TEPADINA lahuses poleks osakesi. Sadet sisaldavat lahust ei tohi kasutada. Enne ja pärast iga infusiooni tuleb püsikateetrit loputada umbes 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Manustage infusioonilahus patsientidele infusioonikomplekti abil, mis sisaldab 0,2 µm filtrit. Filtreerimine ei mõjuta lahuse kangust.

Hävitamine

TEPADINA on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/622/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.märts 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. märts 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜMBRISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TEPADINA 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Tiotepa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 15 mg tiotepat. Pärast 1,5 ml süsteveega lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne kasutamine pärast lahustamist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Pärast lahustamist kasutada 8 tunni jooksul ja hoida külmkapis.

Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul ja hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Mis tahes kasutamata jäänud ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGLOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/622/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHE

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

TEPADINA 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

TEPADINA 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Tiotepa
Intravenoosne kasutamine

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

15 mg

6. MUU

ADIENNE S.r.l. S.U.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜMBRISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TEPADINA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Tiotepa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg tiotepat. Pärast 10 ml süsteveega lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne kasutamine pärast lahustamist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Pärast lahustamist kasutada 8 tunni jooksul ja hoida külmkapis.

Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul ja hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Mis tahes kasutamata jäänud ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGLOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/622/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

TEPADINA 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

TEPADINA 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Tiotepa
Intravenoosne kasutamine

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

TEPADINA 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber tiotepa

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on TEPADINA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TEPADINA kasutamist
3. Kuidas TEPADINA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TEPADINA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TEPADINA ja milleks seda kasutatakse

TEPADINA sisaldab toimeainet tiotepa, mis kuulub alküülivate ainete ravimirühma.

TEPADINA't kasutatakse patsiendi ettevalmistamisel luuüdi siirdamiseks. Ravim toimib luuüdirakkude hävitajana. See võimaldab siirdada uued luuüdirakud (vereloome eellasrakud), mis omakorda võimaldavad organismil toota terveid vererakke.

TEPADINA sobib kasutamiseks täiskasvanutel, lastel ja noorukitel.

2. Mida on vaja teada enne TEPADINA kasutamist

Ärge kasutage TEPADINA-i

- kui te olete allergiline tiotepa suhtes,
- kui te olete rase või kahtlustate rasedust ,
- kui te toidate last rinnaga,
- kui teile manustatakse kollapalaviku vaktsiini, elusviirustel põhinevaid või bakteriaalseid vaktsiine.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Peate informeerima oma arsti, kui teil esineb:

- maksa- või neerutalitluse häireid,
- südame- või kopsutalitluse häireid,
- krampe/tõmbusi (epilepsia) või on neid esinenud minevikus (kui saate fenütoiin- või fosfenütoinravi).

Kuna TEPADINA hävitab vererakke tootvaid luuüdi rakke, võetakse regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida vereliblede arvu.

Nakkuste vältimiseks ja raviks antakse teile infektsioonivastaseid ravimeid.

TEPADINA kasutamine võib põhjustada muud tüüpi pahaloolumulisi kasvajaid tulevikus. Teie arst arutab teiega kõnealust ohtu.

Muud ravimid ja TEPADINA

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, peate sellest oma arstile rääkima enne TEPADINA kasutamist. TEPADINAt ei tohi raseduse ajal kasutada.

Nii naised kui ka mehed peavad TEPADINA-ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ei ole teada, kas kõnealune ravim eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi TEPADINAGA ravimise ajal last rinnaga toita.

TEPADINA võib kahjustada mehe ja naiste fertiilsust. Meespatsiendid peaksid enne ravi algust otsima võimalust sperma külmsäilitamiseks ning ei tohiks eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On tõenäoline, et tiotepa teatud kõrvaltoimed nt pearinglus, peavalu ja ähmane nägemine võivad mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid.

3. Kuidas TEPADINA't kasutada

Raviarst arvutab teile vajaliku annuse teie kehapindala või -kaalu ja haiguse järgi.

Kuidas TEPADINAt manustatakse

TEPADINAt manustab kvalifitseeritud tervishoiutöötaja intravenoosse infusioonina (tilgutiga veeni) pärast viaali sisu lahjendamist. Infusioon kestab 2...4 tundi.

Manustamise sagedus

Te saate infusiooni iga 12 või 24 tunni järel. Ravi võib kesta kuni 5 päeva. Manustamise sagedus ja ravi kestus sõltuvad teie haigusest.

Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka TEPADINA põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

TEPADINA ravi või siirdamisprotseduuri kõige raskemate kõrvaltoimete hulgas võivad olla:

- vererakkude sisalduse vähenemine vereringes (ravimi ettenähtud toime, et valmistada teid ette siirdamiseks),
- infektsioon,
- maksahäired, sh maksaveeni umbumine,
- siirik ründab teie organismi (siiriku peremehevastane reaktsioon),
- hingamisega seotud tüsistused.

Teie arst jälgib regulaarselt teie verepilti ja maksaensüüme, et neid kõrvalnähte avastada ja ravida.

TEPADINA kõrvaltoimed võivad esineda teatud sagedusega, mida määratletakse järgmiselt.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele
- kogu organismi põletikuline seisund (sepsis)
- vere valgeliblede, vereliistakute ja vere punaliblede sisalduse vähenemine (aneemia)
- siiratud rakud ründavad teie organismi (siiriku peremehevastane reaktsioon)
- peapööritus, peavalu, ähmane nägemine
- kontrollimatu keha vappumine (krambid)
- kihelus-, kipitus- või tuimustunne (paresteesia)
- liikumisvõime osaline kaotus
- südameseiskus
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
- suulimaskestapõletik (mukosiit)
- mao, söögitoru, soolte ärritus
- jämesoolepõletik
- anoreksia, vähenenud söögiisu
- veresuhkru sisalduse tõus
- nahalööve, sügelus, ketendus
- nahavärvi muutus (mitte segamini ajada ikterusega – vt allpool)
- nahapunetus (erüteem)
- juuste väljalangemine
- selja- ja kõhuvalu
- lihase- ja liigesevalu
- südamerütmi kõrvalekalded (arütmia)
- kopsukoe põletik
- maksa suurenemine
- muutused elundite talitluses
- maksaveeni ummistumine
- naha ja silmade kollasus (ikterus)
- nõrgenenud kuulmine
- lümfivoolu häired
- kõrge vererõhk
- maksa- ja seedeensüümide aktiivsuse suurenemine ning neerunäitajate sisalduse suurenemine
- vere elektrolüütide sisalduse häired
- kehakaalu suurenemine
- palavik, üldine nõrkus, külmavärinad
- verejooks (hemorraagia)
- ninaverejooks
- vedelikupeetusest tingitud üldine paistetuse (turse)
- valu või põletik süstimiskohas
- silma sidekesta põletik (konjunktiviit)
- seemnerakkude hulga vähenemine
- tupeverejooks
- menstruatsiooni puudumine (amenorröa)
- mäluhäired
- kehakaalu tõusu ja kasvu aeglustumine
- põie talitluse häired
- testosterooni vähenenud tootmine
- kilpnäärmehormoonide ebapiisav tootmine
- ajuripatsi puudulik talitus
- segasusseisund

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- ärevus, segadus
- mõne ajuarteri ebanormaalne laienemine (ajuarteri aneurüsm)
- kreatiniinisalduse suurenemine
- allergilised reaktsioonid
- veresoone ummistus (emboolia)
- südamerütmihäired
- südamepuudulikkus
- südame-veresoonkonna puudulikkus
- hapnikupuudus
- vedeliku kogunemine kopsudesse (kopsuturse)
- kopsuverejooks
- hingamiseiskus
- vere esinemine uriinis (hematuuria) ja mõõdukas neerupuudulikkus
- põiepõletik
- ebamugavustunne urineerimisel ja uriinikoguse vähenemine (düsuuria ja oliguuria)
- lämmastikuühendite (uurea) sisalduse suurenemine vereringes
- roheline kae (katarakt)
- maksapuudulikkus
- ajuverejooks
- köha
- kõhukinnisus ja soolte ärritus
- soolteummistus
- maomulgustus (perforatsioon)
- muutused lihastoonuses
- rasked lihaste koordineerimise häired
- verevalumid vereliistakute vähesuse tõttu
- menopausi sümptomid
- pahaloomuline kasvaja (uut tüüpi pahaloomuline kasvaja teises kohas)
- ebanormaalne ajutegevus
- mehe ja naise viljatus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- nahapõletik ja ketendus (erütrodermne psoriaas)
- deliirium, närvilisus, hallutsinatsioonid, rahutus
- seedetrakti haavandid
- südamelihasepõletik (müokardiit)
- kõrvalekalded südametöös (kardiomiopaatia)

Teadmata: olemasolevate andmete alusel ei saa sagedust hinnata

- kopsuarterite (veresoonte) vererõhu tõus (pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon)
- potentsiaalselt kogu keha haarav raske nahakahjustus (nt rasked kahjustused, suured villid jmt), mis võib olla isegi eluohtlik.
- ajuosa (nn valgeaine) kahjustus, mis võib olla isegi eluohtlik (leukoentsefalopaatia)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitamissüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas TEPADINA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage TEPADINAt pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast tähist EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Pärast lahustamist on ravim stabiilne 8 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

Pärast lahjendamist on ravim stabiilne 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, ning 4 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse temperatuuril 25°C. Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim ära kasutada kohe.

Kasutamata jäänud ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TEPADINA sisaldab

- Toimeaine on tiotepa. Üks viaal sisaldab 15 mg tiotepat. Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).
- TEPADINA ei sisalda muid koostisaineid.

Milline TEPADINA välja näeb ja pakendi sisu

TEPADINA on valge kristalliline pulber, mida tarnitakse klaasviaalides; iga viaal sisaldab 15 mg tiotepat.

Ühes karbis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itaalia

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult tervishoiutöötajale:

ETTEVALMISTAMISE JUHEND

TEPADINA 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Tiotepa

Enne TEPADINA ettevalmistamist ja manustamist lugege käesolevat juhendit.

1. PAKENDAMINE

TEPADINA tarnitakse 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbrina.

Enne manustamist tuleb TEPADINA lahustada ja lahjendada.

2. ERIHOIATUSED RAVIMI HÄVITAMISEKS JA MUUKS KÄSITLEMISEKS

Üldine teave

Tuleb järgida nõuetekohaseid pahaloomuliste kasvaja vastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure. Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarvooluga tõmbekapi kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb TEPADINA lahuse käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik, et vältida lahuse juhuslikku kokkupuudet naha või limaskestadega. Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmuda paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse ettevalmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada.

TEPADINA annuse arvutamine

TEPADINA t manustatakse erinevates annustes kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega enne konventsionaalset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT) patsientidele, kellel on hematoloogilised haigused või soliidtuumorid.

TEPADINA manustamine toimub täiskasvanutel ja lastel sõltuvalt HPCT tüübist (autoloogne või allogeenne) ja haigusest.

Annustamine täiskasvanutel

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 kuni 4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI LÜMFOOM

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitatav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Soliidtuumorid

Soovitatav annus soliidtuumorite puhul on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 2–5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

RINNANÄÄRMEVÄHK

Soovitatav annus on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3–5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitatav annus on 125mg/m² ööpäevas (3,38mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 3–4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

MUNASARJAVÄHK

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 500 mg/m² (13,51 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SUGURAKKUDE KASVAJAD

Soovitatav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–3 päeva järjest enne allogeenet HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitatav annus lümfoomi puhul on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kaheks jaotatud päevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenet HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse enne allogeenet HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 185 mg/m² (5 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–2 päeva järjest enne allogeenet HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitatav annus on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenet HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust

370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Annustamine lastel

AUTOLOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Soliidtuumorid

Soovitav annus soliidtuumorite puhul on 150 mg/m² ööpäevas (6 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kaheks jaotatud päevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitav annus on 200 mg/m² ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

REFRAKTOORNE TSÜTOPEENIA

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

GENEETILISED HAIGUSED

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SIRPRAKULINE ANEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Lahustamine

TEPADINA tuleb lahustada 1,5 ml steriilse süsteveega.

Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 1,5 ml steriilset süstevett.

Süstige süstla sisu läbi kummikorgi viaali.

Seejärel eemaldage süstal ja nõel ning segage lahust käsitsi, viaali korduvalt ümber pöörates.

Kasutada tohib üksnes värvitut lahust, mis ei sisalda tahkeid osakesi. Lahus võib mõnikord olla sätendav, kuid ka sellist lahust võib kasutada.

Järgnev lahjendamine infusioonikotis

Lahustatud lahus on hüpotooniline ja seda tuleb enne manustamist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg) või sobiva ruumala naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega saavutamaks TEPADINA lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1 mg/ml.

Manustamine

TEPADINA infusioonilahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja opalestsentsi suhtes. Sadet sisaldavat lahust ei tohi kasutada.

Manustage infusioonilahus patsientidele infusioonikomplekti abil, mis sisaldab 0,2 µm filtrit. Filtreerimine ei mõjuta lahuse kangust.

TEPADINAt manustatakse aseptiliselt 2...4 tundi kestva infusioonina toatemperatuuril (ligikaudu 25°C) ja normaalse valguse tingimustes.

Enne ja pärast iga infusiooni tuleb püsikateetrit loputada umbes 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Hävitamine

TEPADINA on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata jäänud ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

TEPADINA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber tiotepa

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on TEPADINA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TEPADINA kasutamist
3. Kuidas TEPADINA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TEPADINA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TEPADINA ja milleks seda kasutatakse

TEPADINA sisaldab toimeainet tiotepa, mis kuulub alküülivate ainete ravimirühma.

TEPADINA't kasutatakse patsiendi ettevalmistamisel luuüdi siirdamiseks. Ravim toimib luuüdirakkude hävitajana. See võimaldab siirdada uued luuüdirakud (vereloome eellasrakud), mis omakorda võimaldavad organismil toota terveid vererakke.

TEPADINA sobib kasutamiseks täiskasvanutel, lastel ja noorukitel.

2. Mida on vaja teada enne ENNE TEPADINA kasutamist

Ärge kasutage TEPADINA-i

- kui te olete allergiline tiotepa suhtes,
- kui te olete rase või kahtlustate rasedust,
- kui te toidate last rinnaga,
- kui teile manustatakse kollapalaviku vaktsiini, elusviirustel põhinevaid või bakteriaalseid vaktsiine.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Peate informeerima oma arsti, kui teil esineb:

- maksa- või neerutalitluse häireid,
- südame- või kopsutalitluse häireid,
- krampe/tõmbusi (epilepsia) või on neid esinenud minevikus (kui saate fenütoiin- või fosfenütoiinravi).

Kuna TEPADINA hävitab vererakke tootvaid luuüdi rakke, võetakse regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida vereliblede arvu.

Nakkuste vältimiseks ja raviks antakse teile infektsioonivastaseid ravimeid.

TEPADINA kasutamine võib põhjustada muud tüüpi pahaloolumulisi kasvajaid tulevikus. Teie arst arutab teiega kõnealust ohtu.

Muud ravimid ja TEPADINA

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, peate sellest oma arstile rääkima enne TEPADINA kasutamist. TEPADINAt ei tohi raseduse ajal kasutada.

Nii naised kui ka mehed peavad TEPADINA-ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ei ole teada, kas kõnealune ravim eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi TEPADINAGA ravimise ajal last rinnaga toita.

TEPADINA võib kahjustada mehe ja naiste fertiilsust. Meespatsiendid peaksid enne ravi algust otsima võimalust sperma külmsäilitamiseks ning ei tohiks eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On tõenäoline, et tiotepa teatud kõrvaltoimed nt pearinglus, peavalu ja ähmane nägemine võivad mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid.

3. Kuidas TEPADINA't kasutada

Raviarst arvutab teile vajaliku annuse teie kehapindala või -kaalu ja haiguse järgi.

Kuidas TEPADINAt manustatakse

TEPADINAt manustab kvalifitseeritud tervishoiutöötaja intravenoosse infusioonina (tilgutiga veeni) pärast viaali sisu lahjendamist. Infusioon kestab 2...4 tundi.

Manustamise sagedus

Te saate infusiooni iga 12 või 24 tunni järel. Ravi võib kesta kuni 5 päeva. Manustamise sagedus ja ravi kestus sõltuvad teie haigusest.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka TEPADINA põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

TEPADINA ravi või siirdamisprotseduuri kõige raskemate kõrvaltoimete hulgas võivad olla:

- vererakkude sisalduse vähenemine vereringes (ravimi ettenähtud toime, et valmistada teid ette siirdamiseks),
- infektsioon,
- maksahäired, sh maksaveeni umbumine,
- siirik ründab teie organismi (siiriku peremehevastane reaktsioon),
- hingamisega seotud tüsistused.

Teie arst jälgib regulaarselt teie verepilti ja maksaensüüme, et neid kõrvalnähte avastada ja ravida.

TEPADINA kõrvaltoimed võivad esineda teatava sagedusega, mida määratletakse järgmiselt:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele
- kogu organismi põletikuline seisund (sepsis)
- vere valgeliblede, vereliistakute ja vere punaliblede sisalduse vähenemine (aneemia)
- siiratud rakud ründavad teie organismi (siiriku peremehevastane reaktsioon)
- peapööritus, peavalu, ähmane nägemine
- kontrollimatu keha vappumine (krambid)
- kihelus-, kipitus- või tuimustunne (paresteesia)
- liikumisvõime osaline kaotus
- südameseiskus
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
- suulimaskestapõletik (mukosiit)
- mao, söögitoru, soolte ärritus
- jämesoolepõletik
- anoreksia, vähenenud söögiisu
- veresuhkru sisalduse tõus
- nahalööve, sügelus, ketendus
- nahavärvi muutus (mitte segamini ajada ikterusega – vt allpool)
- nahapunetus (erüteem)
- juuste väljalangemine
- selja- ja kõhuvalu
- lihase- ja liigesevalu
- südamerütmi kõrvalekalded (arütmia)
- kopsukoe põletik
- maksa suurenemine
- muutused elundite talitluses
- maksaveeni ummistumine
- naha ja silmade kollasus (ikterus)
- nõrgenenud kuulmine
- lümfivoolu häired
- kõrge vererõhk
- maksa- ja seedeensüümide aktiivsuse suurenemine ning neerunäitajate sisalduse suurenemine
- vere elektrolüütide sisalduse häired
- kehakaalu suurenemine
- palavik, üldine nõrkus, külmavärinad
- verejooks (hemorraagia)
- ninaverejooks
- vedelikupeetusest tingitud üldine paistetuse (turse)
- valu või põletik süstimiskohas
- silma sidekesta põletik (konjunktiviit)
- seemnerakkude hulga vähenemine
- tupeverejooks
- menstruatsiooni puudumine (amenorröa)
- mäluhäired
- kehakaalu tõusu ja kasvu aeglustumine
- põie talitluse häired
- testosterooni vähenenud tootmine
- kilpnäärmehormoonide ebapiisav tootmine
- ajuripatsi puudulik talitus
- segasusseisund

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- ärevus, segadus
- mõne ajuarteri ebanormaalne laienemine (ajuarteri aneurüsm)
- kreatiniinisalduse suurenemine
- allergilised reaktsioonid
- veresoone ummistus (emboolia)
- südamerütmihäired
- südamepuudulikkus
- südame-veresoonkonna puudulikkus
- hapnikupuudus
- vedeliku kogunemine kopsudesse (kopsuturse)
- kopsuverejooks
- hingamiseiskus
- vere esinemine uriinis (hematuuria) ja mõõdukas neerupuudulikkus
- põiepõletik
- ebamugavustunne urineerimisel ja uriinikoguse vähenemine (düsuuria ja oliguuria)
- lämmastikuühendite (uurea) sisalduse suurenemine vereringes
- roheline kae (katarakt)
- maksapuudulikkus
- ajuverejooks
- köha
- kõhukinnisus ja soolte ärritus
- soolteummistus
- maomulgustus (perforatsioon)
- muutused lihastoonuses
- rasked lihaste koordineerimise häired
- verevalumid vereliistakute vähesuse tõttu
- menopausi sümptomid
- pahaloomuline kasvaja (uut tüüpi pahaloomuline kasvaja teises kohas)
- ebanormaalne ajutegevus
- mehe ja naise viljatus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- nahapõletik ja ketendus (erütrodermne psoriaas)
- deliirium, närvilisus, hallutsinatsioonid, rahutus
- seedetrakti haavandid
- südamelihasepõletik (müokardiit)
- kõrvalekalded südametöös (kardiomiopaatia)

Teadmata: olemasolevate andmete alusel ei saa sagedust hinnata

- kopsuarterite (veresoonte) vererõhu tõus (pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon)
- potentsiaalselt kogu keha haarav raske nahakahjustus (nt rasked kahjustused, suured villid jmt), mis võib olla isegi eluohtlik.
- ajuosa (nn valgeaine) kahjustus, mis võib olla isegi eluohtlik (leukoentsefalopaatia)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitamissüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas TEPADINA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage TEPADINAt pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast tähist EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2 °C ...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Pärast lahustamist on ravim stabiilne 8 tundi temperatuuril 2 °C ...8 °C.

Pärast lahjendamist on ravim stabiilne 24 tundi temperatuuril 2 °C ...8 °C ning 4 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse temperatuuril 25 °C. Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim ära kasutada kohe.

Kasutamata jäänud ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TEPADINA sisaldab

- Toimeaine on tiotepa. Üks viaal sisaldab 100 mg tiotepat. Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).
- TEPADINA ei sisalda muid koostisaineid.

Milline TEPADINA välja näeb ja pakendi sisu

TEPADINA on valge kristalliline pulber, mida tarnitakse klaasviaalides; iga viaal sisaldab 100 mg tiotepat.

Ühes karbis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itaalia

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

Deutschland

Accord Healthcare GmbH

Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

Accord Healthcare B.V.

Tel: +31 30 850 6014

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult tervishoiutöötajale:

ETTEVALMISTAMISE JUHEND**TEPADINA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber**

Tiotepa

Enne TEPADINA ettevalmistamist ja manustamist lugege käesolevat juhendit.

1. PAKENDAMINE

TEPADINAt tarnitakse 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbrina. Enne manustamist tuleb TEPADINA lahustada ja lahjendada.

2. ERIHOIATUSED RAVIMI HÄVITAMISEKS JA MUUKS KÄSITLEMISEKS

Üldine teave

Tuleb järgida nõuetekohaseid pahaloomuliste kasvajate vastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure. Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarvooluga tõmbekapi kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb TEPADINA lahuse käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik, et vältida lahuse juhuslikku kokkupuudet naha või limaskestadega. Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmuda paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse ettevalmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada.

TEPADINA annuse arvutamine

TEPADINAt manustatakse erinevates annustes kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega enne konventsionaalset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT) patsientidele, kellel on hematoloogilised haigused või soliidtuumorid.

TEPADINA manustamine toimub täiskasvanutel ja lastel sõltuvalt HPCT tüübist (autoloogne või allogeenne) ja haigusest.

Annustamine täiskasvanutel

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 kuni 4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI LÜMFOOM

Soovitav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Soliidituumorid

Soovitatav annus soliidtuumorite puhul on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 2–5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

RINNANÄÄRMEVÄHK

Soovitatav annus on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3–5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitatav annus on 125mg/m² ööpäevas (3,38mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 3–4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

MUNASARJAVÄHK

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 500 mg/m² (13,51 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SUGURAKKUDE KASVAJAD

Soovitatav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitatav annus lümfoomi puhul on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kaheks jaotatud päevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 185 mg/m² (5 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitatav annus on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Annustamine lastel

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Soliidtuumorid

Soovitav annus soliidtuumorite puhul on 150 mg/m² ööpäevas (6 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2–3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1–3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kaheks jaotatud päevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitav annus on 200 mg/m² ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

REFRAKTOORNE TSÜTOPEENIA

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

GENEETILISED HAIGUSED

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SIRPRAKULINE ANEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Lahustamine

TEPADINA tuleb lahustada 10 ml steriilse süsteveega.

Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 10 ml steriilset süstevett.

Süstige süstla sisu läbi kummikorgi viaali.

Seejärel eemaldage süstal ja nõel ning segage lahust käsitsi, viaali korduvalt ümber pöörates.

Kasutada tohib üksnes värvitut lahust, mis ei sisalda tahkeid osakesi. Lahus võib mõnikord olla sätendav, kuid ka sellist lahust võib kasutada.

Järgnev lahjendamine infusioonikotis

Lahustatud lahus on hüpotooniline ja seda tuleb enne manustamist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg) või sobiva ruumala naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega saavutamaks TEPADINA lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1 mg/ml.

Manustamine

TEPADINA infusioonilahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste suhtes. Sadet sisaldavat lahust ei tohi kasutada.

Manustage infusioonilahus patsientidele infusioonikomplekti abil, mis sisaldab 0,2 µm filtrit. Filtreerimine ei mõjuta lahuse kangust.

TEPADINA-t manustatakse aseptiliselt 2...4 tundi kestva infusioonina toatemperatuuril (ligikaudu 25°C) ja normaalse valguse tingimustes.

Enne ja pärast iga infusiooni tuleb püsikateetrit loputada umbes 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Hävitamine

TEPADINA on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata jäänud ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.