

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TEPADINA 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 15 mg tiotepaa.

Kun kuiva-aine on sekoitettu käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml injektioihin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen kiteinen jauhe.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

TEPADINAn käyttöaiheita yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa käytettynä ovat

- kokokehosädetyksen kanssa tai ilman sitä allogeenista tai autologista hematopoeettista kantasolusiirtoa (HPCT) edeltävänä valmisteluhoitona aikuisten ja lasten verisairauksien hoidossa;
- kun suuriannoksinen kemoterapia ja HPCT-hoito ovat tarkoituksenmukaisia aikuisten ja lasten kiinteiden kasvainten hoidossa.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

TEPADINA on annettava hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltävään valmisteluhoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

TEPADINAa käytetään erisuuruusina annoksina yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen HPCT-hoitoa potilailla, joilla on jokin verisairaus tai kiinteitä kasvaimia.

TEPADINAn annostus aikuisilla ja pediatriisilla potilailla määritetään HPCT:n tyyppin (autologinen vai allogeeninen) ja sairauden mukaan.

#### Aikuiset

##### *AUTOLOGINEN HPCT*

##### *Verisairaudet*

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg).

## LYMFOOMA

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg).

## KESKUSHERMOSTOLYMFOOMA

Suositusannos on 185 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## MULTIPPELI MYELOOMA

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg).

## *Kiinteät kasvaimet*

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 120 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 2–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg).

## RINTASYÖPÄ

Suositusannos vaihtelee 120 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 3–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg).

## KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 3–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg).

## MUNASARJASYÖPÄ

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg).

## ITUSOLUKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg).

## *ALLOGEENINEN HPCT*

### *Verisairaudet*

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 185 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## LYMFOOMA

Suositusannos lymfooman hoidossa on 370 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## MULTIPPELI MYELOOMA

Suositusannos on 185 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä kertainfuusiona ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg).

## LEUKEMIA

Suositusannos vaihtelee 185 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–2 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## TALASSEMIA

Suositusannos on 370 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

### *Pediatriset potilaat*

#### *AUTOLOGINEN HPCT*

##### *Kiinteät kasvaimet*

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (6 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan 2–3 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg).

##### **KESKUSHERMOSTOKASVAIMET**

Suositusannos vaihtelee 250 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg).

#### *ALLOGEENINEN HPCT*

##### *Verisairaudet*

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

##### **LEUKEMIA**

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen peenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

##### **TALASSEMIA**

Suositusannos vaihtelee 200 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (8 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## HOITON VASTAAMATON SYTOPENIA

Suositusannos on 125 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## PERINNÖLLISET SAIRAUDET

Suositusannos on 125 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## SIRPPISOLUANEMIA

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## Erityispotilasryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tutkimuksia lääkevalmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. Koska tiotepa ja sen metaboliitit erittyvät heikosti virtsan kautta, annoksen muuttamista ei suositella potilaille, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämän potilasryhmän hoidossa on joka tapauksessa noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Tiotepaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska tiotepa metaboloituu pääasiassa maksan kautta, tiotepan käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintakyvyn tiedetään heikentyneen. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Annoksen muuttamista ei suositella maksa-arvojen hetkellisten muutosten vuoksi (ks. kohta 4.4).

### Iäkkäät

Tiotepan käyttöä iäkkäillä potilailla ei ole tutkittu erikseen. Kliinisissä tutkimuksissa tietty määrä yli 65-vuotiaita potilaita sai kuitenkin saman kumulatiivisen annoksen kuin muutkin potilaat. Annoksen muuttamista ei pidetty tarpeellisena.

### Antotapa

TEPADINA-lääkevalmistetta saa antaa vain hoitoalan ammattilainen 2–4 tuntia kestävässä laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta.

Jokainen TEPADINA-injektiopullo on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä ja laimennettava se 500 ml:lla 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta ennen lääkkeen antoa (1 000 ml:lla, jos annos on suurempi kuin 500 mg). Jos lapsipotilaiden annos ei ylitä 250 mg:aa, 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta voidaan käyttää sopiva määrä, jotta TEPADINAN lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen tekemisestä käyttövalmiiksi ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä heti huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä (katso kohta 6.6).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.  
Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Keltakuumerokotteen sekä eläviä viruksia ja bakteereita sisältävien rokotteiden antaminen samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Suosittelujen annosten ja antokertojen mukaiseen tiotepa-hoitoon liittyy voimakas luuytimen toiminnan heikkeneminen, jota ilmenee kaikilla potilailla. Vaikeaa jyväsolumiukkuutta, verihiutaleniukkuutta, anemiamia tai näiden yhdistelmiä voi kehittyä. Sen vuoksi hoidon aikana ja siihen saakka, kunnes potilas on parantunut, on seurattava säännöllisesti täydellistä verenkuvaa, mukaan lukien valkosolujen erittely ja verihiutalepitoisuus. Potilaille on annettava tukihoidoksi verihiutaleita ja punasoluja sekä käytettävä kasvutekijöitä, kuten granulosityttikasvutekijää (G-CSF), mikäli se on lääketieteellisesti aiheenmukaista. Päivittäisiä valkosolu- ja verihiutalekokeita suositellaan tiotepa-hoidon aikana sekä solusiirron jälkeen vähintään 30 päivän ajan.

Infektiolääkkeiden (bakteeri-, sieni- tai viruslääkkeiden) käyttöä ehkäisevästi tai empiirisesti on harkittava infektioiden estämiseksi ja hoitamiseksi neutropenisen vaiheen ajan.

Tiotepaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska tiotepa metaboloituu pääasiassa maksan kautta, tiotepan käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintakyvyn tiedetään heikentyneen. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Näiden potilaiden hoidon aikana suositellaan seerumin transaminaasin, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin seurantaan säännöllisesti solusiirron jälkeen, jotta hepatotoksisuus havaittaisiin mahdollisimman varhain.

Aikaisemmin sädehoitoa, vähintään kolme hoitajaksoa kemoterapiaa tai jo yhden kantasolusiirron saaneilla potilailla voi olla suurempi riski saada maksan veno-okklusiivinen tauti (ks. kohta 4.8).

Hoidettaessa potilaita, joilla on sydänsairauksia, on noudatettava varovaisuutta, ja tiotepaa saavien potilaiden sydämen toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Hoidettaessa potilaita, joilla on munuaissairauksia, on noudatettava varovaisuutta, ja tiotepaa saavien potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Tiotepa saattaa aiheuttaa keuhkotoksisuutta, joka voi lisätä muiden soluille myrkyllisten valmisteiden (busulfaanin, fludarabiinin ja syklofosfamidin) aiheuttamia vaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Aikaisempi aivojen sädetys tai kallon ja selkärangan sädetys saattaa aiheuttaa vaikeita toksisia reaktioita (esimerkiksi aivosairauksia).

Tiotepa on ihmisille tunnetusti syöpää aiheuttava aine, ja siihen liittyvä kohonnut riski saada sekundaarisyöpä on selvitettävä potilaalle.

Eläviä heikennettyjä viruksia (paitsi keltakuumerokotteet), fenytoiinia ja fosfenytoiinia sisältävien rokotteiden antamista tiotepa-hoidon aikana ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molempia lääkevalmisteita käytetään saman valmisteluhoidon aikana. TEPADINA on annettava syklofosfamidi-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.5).

Tiotepan ja CYP2B6:n tai CYP3A4:n samanaikaisen käytön aikana potilaat on pidettävä huolellisessa kliinisessä seurannassa (ks. kohta 4.5).

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää sekä miehen että naisen hedelmällisyyttä. Miespotilaiden olisi harkittava siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista, eivätkä he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Erityisesti tiotepaan liittyvät yhteisvaikutukset

Immuunivastetta heikentäviä kemoterapia-aineita saavalle potilaalle ei saa antaa eläviä viruksia ja bakteereita sisältäviä rokotteita. Potilaan saa rokottaa aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.

Tiotepa vaikuttaa metaboloituvan CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymien kautta. Samanaikainen CYP2B6-estäjien (esimerkiksi klopidogreelin ja tiklopidiinin) tai CYP3A4-estäjien (esimerkiksi atsoli-ryhmän sienilääkkeiden, makrolidien kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja proteaasinestäjien) käyttö saattaa suurentaa tiotepan plasmapitoisuutta sekä mahdollisesti heikentää aktiivisen TEPA-metaboliitin pitoisuuksia. Sytokromi P450:n indusorien (kuten rifampisiinin, karbamatsapiinin, fenobarbitaalin) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa tiotepan metaboliaa, mikä suurentaa plasmapitoisuuksia aktiivisen metaboliitin osalta. Sen vuoksi tiotepaa ja näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavia potilaita on pidettävä huolellisessa kliinisessä seurannassa.

Tiotepa on CYP2B6-entsyymin heikko estäjä, joten se saattaa suurentaa CYP2B6-entsyymin kautta metaboloituvien aineiden plasmapitoisuuksia. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi ifosfamidi, tamoksifeeni, bupropioni, efavirentsi ja syklofosfamidi. CYP2B6 katalysoi syklofosfamidin metabolista muuttumista sen aktiiviseen muotoon eli 4-hydroksisyklofosfamidiksi (4-OHCP). Tiotepan samanaikainen käyttö voi siksi heikentää aktiivisen 4-OHCP:n pitoisuuksia. Sen vuoksi tiotepaa ja näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavat potilaat vaativat huolellista kliinistä seuranta.

### Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

Keltakuumerokotus: rokotteesta johtuvan yleisen, kuolemaan johtavan sairauden riski. Immuunivastetta heikentäviä kemoterapia-aineita saavalle potilaalle ei yleensä saa antaa eläviä viruksia ja bakteereita sisältäviä rokotteita. Potilaan saa rokottaa aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoidon päätyttyä.

### Lääkevalmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet (paitsi keltakuumerokote): systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riski. Riski on erityisen suuri niillä potilailla, joiden immuunivaste on jo heikentynyt perussairauden vuoksi.

Aina kun mahdollista (poliomyeliitti), on käytettävä inaktivoituja viruksia sisältävää rokotetta.

Fenytoiini: kouristusten pahenemisen riski, joka johtuu siitä, että fenytoiinin imeytyminen ruoansulatuskanavassa heikkenee soluille myrkyllisen lääkevalmisteiden vuoksi, tai toksisuuden voimistumisen riski ja soluille myrkyllisen lääkevalmisteiden tehokkuuden heikentyminen, joka johtuu fenytoiinin aiheuttamasta lisääntyneestä metaboloitumisesta maksassa.

### Huomioitavaa samanaikaisen käytön osalta

Siklosporiini, takrolimuusi: voimistavat immuunivasteen heikentymistä, lymfoproliferaation riski.

Alkyloivat kemoterapia-aineet, mukaan luettuna tiotepa, estävät plasman pseudokoliiniesteraasia 35–70 prosenttia. Suksinylikoliinin vaikutus voi pidentyä 5–15 minuuttia.

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molempia lääkevalmisteita käytetään saman valmisteluhoidon aikana. TEPADINA on annettava syklofosfamidi-infuusion jälkeen.

Tiotepan ja muiden luuytimen toimintaa heikentävien tai luuytimelle myrkyllisten lääkevalmisteiden (esimerkiksi syklofosfamidin, melfalaanin, busulfaanin, fludarabiinin tai treosulfaanin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hematologisten haittavaikutusten riskiä, mikä johtuu näiden lääkevalmisteiden osittain päällekkäisistä toksisuusprofiileista.

#### Kaikkia soluille myrkyllisiä lääkevalmisteita koskevat yhteisvaikutukset

Pahanlaatuisuuteen liittyvän verisuonitukosriskin kohoamisen vuoksi veren hyytymistä ehkäisevän lääkityksen käyttö on yleistä. Koska yksilöiden välinen vaihtelu pahanlaatuisuuden aikaisessa hyytymisessä on suurta ja koska suun kautta otettavien, veren hyytymistä estävien lääkkeiden ja syövän hoitoon käytettyjen kemoterapia-aineiden välillä on yhteisvaikutuksia, INR-seurantavälejä (International Normalised Ratio) on lyhennettävä, mikäli potilaalle päätetään antaa suun kautta otettavia veren hyytymistä estäviä lääkkeitä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana, ja ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti.

##### Raskaus

Tiotepan käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja. Prekliinisissä tutkimuksissa tiotepan, kuten useimpien alkyloivien aineiden, on osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta sekä epämuodostumia (katso kohta 5.3). Sen vuoksi raskaus on vasta-aihe tiotepan käytölle.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tiotepa ihmisen rintamaitoon. Tiotepan farmakologisten ominaisuuksien vuoksi ja koska se on mahdollisesti myrkyllistä vastasyntyneille/imeväisille, rintaruokinta on vasta-aiheista tiotepa-hoidon aikana.

##### Hedelmällisyys

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää sekä miehen että naisen hedelmällisyyttä. Miespotilaiden tulisi harkita siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista, eivätkä he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen (katso kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

TEPADINAlla voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Todennäköisesti tiotepan tietyt haittavaikutukset, kuten huimaus, päänsärky ja näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa näihin toimintoihin.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tiotepan turvallisuutta on tutkittu tarkastelemalla kliinisistä tutkimuksista julkaistussa aineistossa ilmoitettuja haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa yhteensä 6 588 aikuista potilasta ja 902 lapsipotilasta sai tiotepaa valmisteluhoitona ennen hematopoeettista kantasolusiirtoa.

Verta muodostavaan järjestelmään, maksaan ja hengityselimiin liittyvien vakavien toksisuusvaikutusten katsottiin olevan valmisteluhoidon ja solusiirron odotuksenmukaisia seurauksia. Näitä ovat infektiot ja käänteishyljintäsairaus (GVHD), jotka olivat pääasiallisia sairastuvuuden ja kuolleisuuden syytä (vaikkakaan eivät suoraan niihin liittyviä) etenkin allogeenisen HPCT-hoidon osalta.

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset erilaisista valmisteluhoidoista, joissa on käytetty tiotepaa, ovat seuraavat: infektiot, sytopenia, akuutti ja krooninen käänteishyljintäsairaus, ruuansulatuselimistön häiriöt, virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa sekä limakalvotulehdus.

##### *Leukoencefalopatia*

Leukoencefalopatiatapauksia on havaittu tiotepa-hoidon jälkeen aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, joilla on ollut useita aikaisempia kemoterapiahoitoja, metotreksaatti ja sädehoito mukaan lukien. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan.



## Haittavaikutusten luettelo

### Aikuiset

Ne haittavaikutukset, joita aikuisista potilaista on ilmoitettu yksittäistä tapausta enemmän ja jotka mahdollisesti liittyvät tiotepaa sisältäneeseen valmisteluhoitoon, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot	Kohonnut infektioalttius Sepsis		Toksinen sokkioireyhtymä	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hoitoon liittyvä toissijainen syöpä		
Veri ja imukudos	Valkosolujen niukkuus Verihiutale- niukkuus Kuumeinen neutropenia Anemia Aplastinen anemia Jyvässolujen niukkuus			
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteishyljintä-sairaus Krooninen käänteishyljintä-sairaus	Yliherkkyys		
Umpieritys		Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Heikentynyt ruokahalu Hyperglykemia			
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus Mielentilan muutokset	Ahdistuneisuus	Sekavuustila Hermostuneisuus Aistiharhat Levottomuus	

Hermosto	Heitehuimaus Päänsärky Sumentunut näkö Aivosairaus Kouristuskohtaukset Tuntoharhat	Kallonsisäinen valtimonpullistuma Ekstrapyramidaaliset oireet Kognitiiviset häiriöt Aivoverenvuoto		Leukoencefalopatia
Silmät	Sidekalvotulehdus	Kaihi		
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen Ototoksisuus Tinnitus			
Sydän	Rytmihäiriöt	Takykardia Sydänkohtaus	Sydänlihassairaus Sydänlihastulehdus	
Verisuonisto	Lymfedeema Kohonnut verenpaine	Verenvuoto, veritulppa		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Itsesyntyinen keuhkokuumeoireyhtymä Nenäverenvuoto	Keuhkopöhö Yskä Keuhkotulehdus	Hypoksia	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Ruokatorvitulehdus Oksentelu Ripuli Dyspepsia Vatskipu Suolitulehdus Koliitti	Ummetus Mahalaukun tai suolen puhkeama Suolentukkeuma	Mahalaukun tai suolen haavauma	
Maksa ja sappi	Maksalaskimontukos Maksan suurentuma Keltatauti			
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma Kutina Kaljuuntuminen	Eryteema	Pigmenttihäiriöt Erythroderminen psoriaasi	Vaikeat toksiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Lihaskipu Nivelkipu			

Munuaiset ja virtsatiet	Virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa	Kivulias virtsaaminen Vähävirtsaus Munuaisten toimintahäiriöt Virtsarakkotulehdus Verivirtsaisuus		
Sukupuolielimet ja rinnat	Siittiökato Kuukautisten puuttuminen Emätinverenvuoto	Vaihdevuosisoireet Naisen hedelmättömyys Miehen hedelmättömyys		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Heikkous Vilunväristykset Yleistynyt turvotus Injektiopaikan tulehdus Injektiopaikan kipu Limakalvotulehdus	Monien elinten toimintahäiriöt Kipu		
Tutkimukset	Painonnousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Transaminaasiarvojen nousu Veren amylaasipitoisuuden nousu	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Veren ureapitoisuuden nousu Gammaglutamyyl-i-transferaasin pitoisuuden nousu Veren alkalisen fosfaatin pitoisuuden nousu Aspartaattiaminotransferaasin pitoisuuden nousu		

### Pediatriset potilaat

Ne haittavaikutukset, joita pediatriasta potilaista on ilmoitettu yksittäistä tapausta enemmän ja jotka mahdollisesti liittyvät tiotepaa sisältäneeseen valmisteluhoitoon, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Infektiot	Kohonnut infektioalttius Sepsis	Trombosytopeeninen purppura	

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)		Hoitoon liittyvä toissijainen syöpä	
Veri ja imukudos	Verihiutale- niukkuus Kuumeinen neutropenia Anemia Aplastinen anemia Jyväsolujen niukkuus		
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteishyljintä- sairaus Krooninen käänteishyljintä- sairaus		
Umpieritys	Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta Hypogonadismi Kilpirauhasen vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt	Mielentilan muutokset	Sairaudesta johtuvat mielenterveyden häiriöt	
Hermosto	Päänsärky Aivosairaus Kouristuskohtauk- set Aivoverenvuoto Muistin huononeminen Lievä halvaus	Ataksia	Leukoencefalopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen		
Sydän	Sydänpysähdys	Sydän- ja verenkiertoelimis- tön vajaatoiminta Sydänkohtaus	
Verisuonisto	Verenvuoto	Kohonnut verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkotulehdus	Itsesyntyinen keuhkokuumeoire- yhtymä Keuhkoverenvuoto Keuhkopöhö Nenäverenvuoto Hypoksia Hengityspysähdys	Keuhkovaltimoiden verenpainetauti

Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Oksentelu Ripuli Vatsakipu	Suolitulehdus Suolentukkeuma	
Maksa ja sappi	Maksalaskimon tukos	Maksan toimintahäiriö	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Ihon punoitus Ihon hilseily Pigmenttihäiriöt		Vaikeat toksiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Kasvun hidastuminen		
Munuaiset ja virtsatie	Rakon toimintahäiriöt	Munuaisten toimintahäiriöt Virtsarakkotuleh- dus, johon liittyy verenvuotoa	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Limakalvotulehdus Kipu Monien elinten toimintahäiriöt		
Tutkimukset	Veren bilirubiinipitoisuu- den nousu Transaminaasi- pitoisuuden nousu Veren kreatiniinipitoisuu- den nousu Aspartaattiamino- transferaasin pitoisuuden nousu Alaniiniamino- transferaasin pitoisuuden nousu	Veren ureapitoisuuden nousu Veren epänormaali elektrolyyttipitoi- suus Pidentynyt PT-aika	

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### **4.9 Yliannostus**

Tiotepan yliannostuksesta ei ole kokemusta. Vakavimmat yliannostuksesta odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat luuytimen toiminnan estyminen ja aplastinen anemia. Tiotepalle ei ole tunnettua vastalääkettä.

Potilaan verenkuvaa on seurattava tarkkaan ja tehokkaisiin tukitoimiin on ryhdyttävä, mikäli se on lääketieteellisesti aiheenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AC01

#### Vaikutusmekanismi

Tiotepa on polyfunktionaalinen soluille myrkyllinen aine, joka on kemiallisesti ja farmakologisesti sukua tyypisinappikaasulle. Tiotepan radiomimeettisen toiminnan uskotaan johtuvan etyleeni-imiiniradikaalien vapautumisesta, joka sädehoidon tapaan rikkoo DNA:n sidokset esimerkiksi alkyloimalla guaniinia N7-asemassa, rikkomalla puriiniemäksen ja sokerin välisen sidoksen sekä vapauttamalla alkyloitua guaniinia.

#### Kliininen turvallisuus ja tehokkuus

Valmisteluhoidon on vähennettävä syöpäsoluja ja ihannetapauksessa hävitettävä sairaus. Tiotepan annosta rajoittava toksinen vaikutus on luuytimen tuhoutuminen, minkä ansiosta annosta voidaan nostaa huomattavasti autologisen HPCT-infuusion yhteydessä. Allogeenisen HPCT:n osalta valmisteluhoidon on heikennettävä immuunivastetta ja estettävä luuytimen toimintaa riittävästi solusiirteen hyljinnän estämiseksi. Koska tiotepalla on voimakkaasti luuytimen toimintaa estäviä ominaisuuksia, se voimistaa solusiirteen vastaanottajan immuunivasteen heikentämistä ja luuytimen toiminnan estämistä, mikä parantaa solusiirron onnistumista. Tämä kompensoi käänteishyljintäsairauteen liittyviä siirre versus leukemia (GVL) -ilmiöitä. Koska tiotepa on alkyloiva aine, se estää kasvainsolun kasvua *in vitro* kaikkein tehokkaimmin, ja samalla lääkevalmisteen pitoisuus veressä nousee vähiten. Koska ekstramedullaarista toksisuutta ei ilmene, vaikka annosta nostettaisiinkin luuytimelle myrkyllisiä annoksia suuremmaksi, tiotepaa on käytetty jo monen vuosikymmenen ajan muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen autologista ja allogeenista HPCT-hoitoa.

Jäljempänä on yhteenveto julkaistujen kliinisten tutkimusten tuloksista, jotka tukevat tiotepan tehokkuutta:

#### Autologinen HPCT

##### Verisairaudet

*Solusiirto:* Sellaiset valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat osoittautuneet luuydintä tuhoaviksi.

*Elin aika ilman sairautta:* Arvioiduksi luvuksi viiden vuoden kuluttua on ilmoitettu 43 prosenttia, mikä vahvistaa, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien potilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 60 prosenttia tai vähemmän, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Joistakin arvioiduista valmisteluhoidoista on ilmoitettu alle 60 prosentin uusiutumislukuja viiden vuoden kuluttua.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen oli 29–87 prosenttia; seuranta-aika oli 22–63 kuukautta.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu 2,5 prosentin ja 29 prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–21 prosenttia yhden vuoden kuluttua, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on jokin verisairaus.

##### Kiinteät kasvaimet

*Solusiirto:* Sellaiset valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat osoittautuneet luuydintä tuhoaviksi.

*Elin aika ilman sairautta* Yli vuoden pituisilta seurantajaksoilta ilmoitetut prosenttiluvut vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita kiinteistä kasvaimista kärsivien potilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 60 prosenttia tai vähemmän, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu 35–45 prosentin uusiutumislukuja viiden ja kuuden vuoden kuluttua.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen oli 30–87 prosenttia; seuranta-aika oli 11,7–87 kuukautta.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu nollan ja kahden prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvä kuolevuus oli

0–7,4 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on kiinteä kasvain.

#### Allogeeninen HPCT

##### Verisairaudet

*Solusiirto:* Siirto on onnistunut (92–100 prosenttia) kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, ja sen vaikutuksen katsottiin ilmenneen odotetussa ajassa. Tällä perusteella voidaan päätellä, että tiotepaa sisältävät valmisteluhoidot vaikuttavat luuydintä tuhoavasti.

*GvHD (graft versus host disease eli käännteishyljintäsairaus):* kaikissa arvioituissa valmisteluhoidoissa akuutin käännteishyljintäsairauden (asteet III–IV) esiintymisaste oli matala (4–24 prosenttia).

*Elin aika ilman sairautta:* Yli vuoden ja enintään viiden vuoden pituisilta seurantajaksoilta ilmoitetut prosenttiluvut vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien potilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoidojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 40 prosenttia, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu alle 40 prosentin uusiutumislukuja viiden ja kymmenen vuoden kuluttua.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen vaihteli 31 prosentista 81 prosenttiin; seuranta-aika vaihteli 7,3–120 kuukauden välillä.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* ilmoitetut luvut ovat pieniä, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden allogeenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksista kärsivillä aikuispotilailla.

#### *Pediatriset potilaat*

#### Autologinen HPCT

##### Kiinteät kasvaimet

*Solusiirto:* Siirto on onnistunut kaikissa ilmoitetuissa, tiotepaa sisältäneissä valmisteluhoidoissa.

*Elin aika ilman sairautta:* Seuranta-aika oli 36–57 kuukautta, ja sairaudesta vapaa elin aika vaihteli 46 ja 70 prosentin välillä tarkastelluissa tutkimuksissa. Ottaen huomioon, että kaikilla hoidetuilla potilailla oli erittäin huonoennusteinen kiinteä kasvain, sairaudesta vapaan elinajan tulokset vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita kiinteistä kasvaimista kärsivien lapsipotilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, joissa käytettiin tiotepaa, uusiutumisluvut 12–57 kuukauden ajalta olivat 33–57 prosenttia. Ottaen huomioon, että kaikilla potilailla tauti on joko uusiutunut tai kiinteiden kasvainten ennuste on huono, nämä luvut tukevat tiotepaa sisältävien valmisteluhoidojen tehokkuutta.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen vaihteli 17 prosentista 84 prosenttiin; seuranta-aika vaihteli 12,3–99,6 kuukauden välillä.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu nollan ja 26,7 prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–18 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta lapsipotilailla, joilla on kiinteä kasvain.

#### Allogeeninen HPCT

##### Verisairaudet

*Solusiirto:* Siirto on onnistunut kaikissa ilmoitetuissa tiotepaa sisältäneissä valmisteluhoidoissa; onnistumisaste on ollut 96–100 prosenttia. Hematologinen toipuminen on tapahtunut odotetussa ajassa.

*Elin aika ilman sairautta:* Yli vuoden kestäneeltä seurantajaksoilta on ilmoitettu 40–75 prosentin lukuja. Sairaudesta vapaan elinajan tulokset vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien lapsipotilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, joissa käytettiin tiotepaa, uusiutumisluvut

olivat 15–44 prosenttia. Nämä tiedot tukevat tiotepaan perustuvien valmisteluhoitojen tehokkuutta kaikkien verisairauksien osalta.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen vaihteli 50–100 prosentin välillä; seuranta-aika oli 9,4–121 kuukautta.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* Hoito-ohjelmaan liittyvää kuolevuutta koskevat luvut olivat 0–2,5 prosenttia. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–30 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden allogenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksista kärsivillä lapsipotilailla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Tiotepan imeytyminen ruoansulatuskanavasta on epäluotettavaa: happoepätasapaino estää tiotepan antamisen suun kautta.

### Jakautuminen

Tiotepa on hyvin lipofiilinen yhdiste. Laskimonsisäisen antamisen jälkeen vaikuttavan aineen plasmapitoisuudet sopivat two compartment - malliin, ja jakaantumisvaihe on nopea. Tiotepan jakautumistilavuus on suuri ja sen on ilmoitettu vaihtelevan 40,8 litraa/m<sup>2</sup> 75 litraan/m<sup>2</sup>, mikä viittaa siihen, että valmiste jakautuu kehon kokonaisvesimäärään. Tiotepan näennäinen jakautumistilavuus vaikuttaa määräytyvän annetun annoksen mukaan. Plasman proteiineihin sitoutumaton fraktio on 70–90 prosenttia; tiotepan vähäistä sitoutumista gammaglobuliiniin ja minimaalista sitoutumista albumiiniin (10–30 prosenttia) on ilmoitettu.

Laskimonsisäisen antamisen jälkeen lääkeaineen pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on lähes sama kuin plasmassa; AUC-keskiarvo aivo-selkäydinnesteessä plasmasta nähden tiotepan osalta on 0,93. Aivo-selkäydinnesteen ja plasman pitoisuudet TEPA:n, tiotepasta ilmoitetun ensimmäisen aktiivisen metaboliitin, osalta ovat suuremmat kuin perusaineen pitoisuudet.

### Biotransformaatio

Tiotepa metaboloituu nopeasti ja laajamittaisesti maksassa, ja virtsasta on löydetty metaboliitteja tunnin kuluttua infuusion jälkeen. Metaboliitit ovat aktiivisia alkyloivia aineita, mutta niiden merkitystä tiotepan kasvaimia tuhoavassa vaikutuksessa ei tunneta kovin hyvin. Tiotepasta poistetaan rikki hapettamalla sytokromi P450 (CYP2B- ja CYP3A-) -isoentsyymiperheiden kautta, jonka jälkeen se muuttuu pääasialliseksi ja aktiiviseksi metaboliitiksi nimeltä TEPA (trietyleenifosforiamidi).

Tiotepan ja sen tunnettujen metaboliittien erittymisen kokonaismäärä on 54–100 prosenttia alkyloivasta kokonaisvaikutuksesta, mikä viittaa siihen, että myös muita alkyloivia metaboliitteja on olemassa. GSH-konjugaattien muuttuessa N-asetyylikysteiniinikonjugaateiksi muodostuu GSH:ta, kysteinyyliglysiiniä ja kysteiniinikonjugaatteja. Näitä metaboliitteja ei löydy virtsasta, ja jos niitä muodostuu, ne erittyvät todennäköisesti sappeen, tai välimetaboliitteina ne muuttuvat nopeasti tiotepa-merkaptoraatiksi.

### Eliminaatio

Tiotepan kokonaispuhdistuma vaihteli välillä 11,4–23,2 l/h/m<sup>2</sup>. Eliminaation puoliintumisaika oli 1,5–4,1 tuntia. Tunnetut metaboliitit TEPA, monoklorotepa ja tiotepa-merkaptoraatti erittyvät kaikki virtsaan. Tiotepan ja TEPA:n erittyminen virtsan kautta on lähes päättynyt kuuden ja kahdeksan tunnin kuluttua. Tiotepan ja sen metaboliittien keskimääräinen poistuminen virtsan kautta on noin 0,5 prosenttia muuttumattoman lääkevalmisteen ja monoklorotepan osalta ja 11 prosenttia TEPA:n ja tiotepa-merkaptoraatin osalta.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suurten tiotepa-annosten metabolisten puhdistumamekanismien saturaatiosta ei ole selviä todisteita.

### Erityispopulasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Iältään 2–12-vuotiaille lapsille annettujen suurten tiotepa-annosten farmakokinetiikka ei vaikuta muuttuvan verrattuna ilmoitettuihin tietoihin lapsista, joiden saama annos on ollut 75 mg/m<sup>2</sup>, tai vastaavan suuruisia annoksia saaneista aikuisista.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa t:*



Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan eliminaatioon ei ole tutkittu.

*Maksan vajaatoimintaa:*

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan metabolismiin ja eliminaatioon ei ole tutkittu.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Lääkevalmisteesta ei ole tehty tavanomaisia tutkimuksia akuutista ja toistetun annoksen toksisuudesta. Tiotepan on osoitettu olevan genotoksinen *in vitro* ja *in vivo* sekä syöpää aiheuttava hiirillä ja rotilla. Tiotepan on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä ja haittaavan spermatogeneesiä uroshiirillä sekä munasarjojen toimintaa naarashiirillä. Se aiheutti epämuodostumia hiirille ja rotille sekä sikiökuolemia kaneille. Nämä vaikutukset syntyivät annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisillä käytetyt.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

TEPADINA on epävakaana happamissa olosuhteissa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto-aika**

Avaamaton injektio-pullo

18 kuukautta.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 8 tunnin ajan, kun valmistetta säilytetään 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys

Laimentamisen jälkeen valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tunnin ajan, kun valmistetta säilytetään 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa, ja neljän (4) tunnin ajan, kun valmistetta säilytetään 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa olla edellä mainittuja aikoja pidempiä, jos laimennus on tehty valvotuissa ja hyväksytyissä aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Avaamaton injektio-pullo:

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi sekoitettu ja laimennettu lääkevalmiste:

Käyttövalmiiksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)**

Tyyppi I lasista valmistettu kirkas injektio-pullo, klorobutyylinen kumitulppa, sisältää 15 mg tiotepaa. Pakkauskoko: 1 injektio-pullo.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### TEPADINAN valmistus käyttöä varten

Syöpälääkkeiden käsittelyyn ja hävittämiseen liittyviä toimintaohjeita on noudatettava. Kaikissa siirtomenettelyissä on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa ja mieluiten käytettävä pystysuoralla virtauksella varustettua laminaarivirtauskaappia.

Muiden syöpälääkkeiden tavoin myös TEPADINA-liuosten käsittelyssä ja käytettäväksi valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta valmiste ei joudu vahingossa kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa. Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa iholle, iho on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä.

### Käyttövalmiiksi sekoittaminen

TEPADINA on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml steriiliä, injektioihin käytettävää vettä.

Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä ruiskuun aseptisesti 1,5 ml steriiliä injektioihin käytettävää vettä.

Injektoi ruiskussa oleva vesi injektiopulloon kumitulpan läpi.

Poista ruisku ja neula ja sekoita liuos käsin kääntämällä injektiopulloa useamman kerran ylösalaisin.

Vain a värittömiä liuoksia, joissa ei ole minkäänlaisia hiukkasia, saa käyttää. Valmiiksi sekoitetut injektioneestet voivat värjytyä, mutta niitä voidaan edelleenkin käyttää.

### Laimennus infuusiopussissa

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on hypotonista, ja se pitää laimentaa ennen potilaalle antamista 500 millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml) (1 000 millilitralla, jos annos on suurempi kuin 500 mg) tai sopivalla määrällä 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, jotta TEPADINAN lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml.

### Annostelu

Ennen annostelua TEPADINA-injektionesteen koostumus tulee tarkastaa silmämääräisesti. Saostuneet nesteet tulee heittää pois. Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen kestokatetri on huuhdeltava noin viidellä millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml).

Infuusioliuos suositellaan annettavaksi potilaalle käyttämällä infuusiovälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin. Suodatus ei heikennä nesteen vaikutusta.

### Hävittäminen

TEPADINA-liuos on kertakäyttöistä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/10/622/001

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. maaliskuuta 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. maaliskuuta 2015

## **10. TEKSTINMUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavana Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TEPADINA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 100 mg tiotepaa.

Kun kuiva-aine on sekoitettu käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml injektioihin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Valkoinen kiteinen jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

TEPADINAN käyttöaiheita yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa käytettynä ovat

- kokokehosädetyksen kanssa tai ilman sitä allogeenista tai autologista hematopoeettista kantasolusiirtoa (HPCT) edeltävänä valmisteluhoitona aikuisten ja lasten verisairauksien hoidossa;
- kun suuriannoksinen kemoterapia ja HPCT-hoito ovat tarkoituksenmukaisia aikuisten ja lasten kiinteiden kasvainten hoidossa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

TEPADINA on annettava hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltävään valmisteluhoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

TEPADINAa käytetään erisuuruusina annoksina yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen HPCT-hoitoa potilailla, joilla on jokin verisairaus tai kiinteitä kasvaimia.

TEPADINAN annostus aikuisilla ja pediatriisilla potilailla määritetään HPCT:n tyyppin (autologinen vai allogeeninen) ja sairauden mukaan.

#### Aikuiset

##### *AUTOLOGINEN HPCT*

##### *Verisairaudet*

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg).

## LYMFOOMA

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg).

## KESKUSHERMOSTOLYMFOOMA

Suositusannos on 185 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## MULTIPPELI MYELOOMA

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg).

## *Kiinteät kasvaimet*

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 120 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 2–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg).

## RINTASYÖPÄ

Suositusannos vaihtelee 120 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 3–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg).

## KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 3–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg).

## MUNASARJASYÖPÄ

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg).

## ITUSOLUKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg).

## ALLOGEENINEN HPCT

### *Verisairaudet*

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 185 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## LYMFOOMA

Suositusannos lymfooman hoidossa on 370 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## MULTIPPELI MYELOOMA

Suositusannos on 185 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä kertainfuusiona ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg).

## LEUKEMIA

Suositusannos vaihtelee 185 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–2 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## TALASSEMIA

Suositusannos on 370 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

### *Pediatriset potilaat*

#### *AUTOLOGINEN HPCT*

##### *Kiinteät kasvaimet*

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (6 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan 2–3 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg).

##### *KESKUSHERMOSTOKASVAIMET*

Suositusannos vaihtelee 250 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg).

#### *ALLOGEENINEN HPCT*

##### *Verisairaudet*

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## LEUKEMIA

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## TALASSEMIA

Suositusannos vaihtelee 200 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (8 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## HOITON VASTAAMATON SYTOPENIA

Suositusannos on 125 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## PERINNÖLLISET SAIRAUDET

Suositusannos on 125 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## SIRPPISOLUANEMIA

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## Erityispotilasryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tutkimuksia lääkevalmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. Koska tiotepa ja sen metaboliitit erittyvät heikosti virtsan kautta, annoksen muuttamista ei suositella potilaille, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämän potilasryhmän hoidossa on joka tapauksessa noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Tiotepaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska tiotepa metaboloituu pääasiassa maksan kautta, tiotepan käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintakyvyn tiedetään heikentyneen. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Annoksen muuttamista ei suositella maksa-arvojen hetkellisten muutosten vuoksi (ks. kohta 4.4).

### Iäkkäät

Tiotepan käyttöä iäkkäillä potilailla ei ole tutkittu erikseen. Kliinisissä tutkimuksissa tietty määrä yli 65-vuotiaita potilaita sai kuitenkin saman kumulatiivisen annoksen kuin muutkin potilaat. Annoksen muuttamista ei pidetty tarpeellisena.

### Antotapa

TEPADINA-lääkevalmistetta saa antaa vain hoitoalan ammattilainen 2–4 tuntia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatettrin kautta. Jokainen TEPADINA-injektiopullo on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä ja laimennettava se 500 ml:lla 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta ennen lääkkeen antoa (1 000 ml:lla, jos annos on suurempi kuin 500 mg). Jos lapsipotilaiden annos ei ylitä 250 mg:aa, 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta voidaan käyttää sopiva määrä, jotta TEPADINAN lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen tekemisestä käyttövalmiiksi ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä heti huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä (katso kohta 6.6).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Keltakuumerokotteen sekä eläviä viruksia ja bakteereita sisältävien rokotteiden antaminen samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suosittelujen annosten ja antokertojen mukaiseen tiotepa-hoitoon liittyy voimakas luuytimen toiminnan heikkeneminen, jota ilmenee kaikilla potilailla. Vaikeaa jyväsolumiukkuutta, verihiutalemiukkuutta, anemiaa tai näiden yhdistelmiä voi kehittyä. Sen vuoksi hoidon aikana ja siihen saakka, kunnes potilas on parantunut, on seurattava säännöllisesti täydellistä verenkuvaa, mukaan lukien valkosolujen erittely ja verihiutalepitoisuus. Potilaille on annettava tukihoidoksi verihiutaleita ja punasoluja sekä käytettävä kasvutekijöitä, kuten granulosityttikasvutekijää (G-CSF), mikäli se on lääketieteellisesti aiheenmukaista. Päivittäisiä valkosolu- ja verihiutalekokeita suositellaan tiotepa-hoidon aikana sekä solusiirron jälkeen vähintään 30 päivän ajan.

Infektiolääkkeiden (bakteeri-, sieni- tai viruslääkkeiden) käyttöä ehkäisevästi tai empiirisesti on harkittava infektioiden estämiseksi ja hoitamiseksi neutropenisen vaiheen ajan.

Tiotepaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska tiotepa metaboloituu pääasiassa maksan kautta, tiotepan käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintakyvyn tiedetään heikentyneen. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Näiden potilaiden hoidon aikana suositellaan seerumin transaminaasin, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin seurantaan säännöllisesti solusiirron jälkeen, jotta hepatotoksisuus havaittaisiin mahdollisimman varhain.

Aikaisemmin sädehoitoa, vähintään kolme hoitajaksoa kemoterapiaa tai jo yhden kantasolusiirron saaneilla potilailla voi olla suurempi riski saada maksan veno-okklusiivinen tauti (ks. kohta 4.8).

Hoidettaessa potilaita, joilla on sydänsairauksia, on noudatettava varovaisuutta, ja tiotepaa saavien potilaiden sydämen toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Hoidettaessa potilaita, joilla on munuaissairauksia, on noudatettava varovaisuutta, ja tiotepaa saavien potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Tiotepa saattaa aiheuttaa keuhkotoksisuutta, joka voi lisätä muiden soluille myrkyllisten valmisteiden (busulfaanin, fludarabiinin ja syklofosfamidin) aiheuttamia vaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Aikaisempi aivojen sädetys tai kallon ja selkärangan sädetys saattaa aiheuttaa vaikeita toksisia reaktioita (esimerkiksi aivosairauksia).

Tiotepa on ihmisille tunnetusti syöpää aiheuttava aine, ja siihen liittyvä kohonnut riski saada sekundaarisyöpä on selvitettävä potilaalle.

Eläviä heikennettyjä viruksia (paitsi keltakuumerokotteet), fenytoiinia ja fosfenytoiinia sisältävien rokotteiden antamista tiotepa-hoidon aikana ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molempia lääkevalmisteita käytetään saman valmisteluhoidon aikana. TEPADINA on annettava syklofosfamidi-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.5).

Tiotepan ja CYP2B6:n tai CYP3A4:n samanaikaisen käytön aikana potilaat on pidettävä huolellisessa kliinisessä seurannassa (ks. kohta 4.5).

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää sekä miehen että naisen hedelmällisyyttä. Miespotilaiden olisi harkittava siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista, eivätkä he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).



## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Erityisesti tiotepaan liittyvät yhteisvaikutukset

Immuunivastetta heikentäviä kemoterapia-aineita saavalle potilaalle ei saa antaa eläviä viruksia ja bakteereita sisältäviä rokotteita. Potilaan saa rokottaa aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.

Tiotepa vaikuttaa metaboloituvan CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymien kautta. Samanaikainen CYP2B6-estäjien (esimerkiksi klopidoogreelin ja tiklopidiinin) tai CYP3A4-estäjien (esimerkiksi atsoli-ryhmän sienilääkkeiden, makrolidien kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja proteaasinestäjien) käyttö saattaa suurentaa tiotepan plasmapitoisuutta sekä mahdollisesti heikentää aktiivisen TEPA-metaboliitin pitoisuuksia. Sytokromi P450:n indusorien (kuten rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa tiotepan metaboliaa, mikä suurentaa plasmapitoisuuksia aktiivisen metaboliitin osalta. Sen vuoksi tiotepaa ja näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavia potilaita on pidettävä huolellisessa kliinisessä seurannassa.

Tiotepa on CYP2B6-entsyymin heikko estäjä, joten se saattaa suurentaa CYP2B6-entsyymin kautta metaboloituvien aineiden plasmapitoisuuksia. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi ifosfamidi, tamoksifeeni, bupropioni, efavirentsi ja syklofosfamidi. CYP2B6 katalysoi syklofosfamidin metabolista muuttumista sen aktiiviseen muotoon eli 4-hydroksisyklofosfamidiksi (4-OHCP). Tiotepan samanaikainen käyttö voi siksi heikentää aktiivisen 4-OHCP:n pitoisuuksia. Sen vuoksi tiotepaa ja näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavat potilaat vaativat huolellista kliinistä seuranta.

### Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

Keltakuumerokotus: rokotteesta johtuvan yleisen, kuolemaan johtavan sairauden riski. Immuunivastetta heikentäviä kemoterapia-aineita saavalle potilaalle ei yleensä saa antaa eläviä viruksia ja bakteereita sisältäviä rokotteita. Potilaan saa rokottaa aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoidon päätyttyä.

### Lääkevalmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet (paitsi keltakuumerokote): systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riski. Riski on erityisen suuri niillä potilailla, joiden immuunivaste on jo heikentynyt perussairauden vuoksi.

Aina kun mahdollista (poliomyeliitti), on käytettävä inaktivoituja viruksia sisältävää rokotetta.

Fenytoiini: kouristusten pahenemisen riski, joka johtuu siitä, että fenytoiinin imeytyminen ruoansulatuskanavassa heikkenee soluille myrkyllisen lääkevalmisteiden vuoksi, tai toksisuuden voimistumisen riski ja soluille myrkyllisen lääkevalmisteiden tehokkuuden heikentyminen, joka johtuu fenytoiinin aiheuttamasta lisääntyneestä metaboloitumisesta maksassa.

### Huomioitavaa samanaikaisen käytön osalta

Siklosporiini, takrolimuusi: voimistavat immuunivasteen heikentymistä, lymfoproliferaation riski.

Alkyloivat kemoterapia-aineet, mukaan luettuna tiotepa, estävät plasman pseudokoliiniesteraasia 35–70 prosenttia. Suksinylikoliinin vaikutus voi pidentyä 5–15 minuuttia.

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molempia lääkevalmisteita käytetään saman valmisteluhoidon aikana. TEPADINA on annettava syklofosfamidi-infuusion jälkeen.

Tiotepan ja muiden luuytimen toimintaa heikentävien tai luuytimelle myrkyllisten lääkevalmisteiden (esimerkiksi syklofosfamidin, melfalaanin, busulfaanin, fludarabiinin tai treosulfaanin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hematologisten haittavaikutusten riskiä, mikä johtuu näiden lääkevalmisteiden osittain päällekkäisistä toksisuusprofiileista.

#### Kaikkia soluille myrkyllisiä lääkevalmisteita koskevat yhteisvaikutukset

Pahanlaatuisuuteen liittyvän verisuonitukosriskin kohoamisen vuoksi veren hyytymistä ehkäisevän lääkityksen käyttö on yleistä. Koska yksilöiden välinen vaihtelu pahanlaatuisuuden aikaisessa hyytymisessä on suurta ja koska suun kautta otettavien, veren hyytymistä estävien lääkkeiden ja syövän hoitoon käytettyjen kemoterapia-aineiden välillä on yhteisvaikutuksia, INR-seurantavälejä (International Normalised Ratio) on lyhennettävä, mikäli potilaalle päätetään antaa suun kautta otettavia veren hyytymistä estäviä lääkkeitä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana, ja ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti.

##### Raskaus

Tiotepan käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja. Prekliinisissä tutkimuksissa tiotepan, kuten useimpien alkyloivien aineiden, on osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta sekä epämuodostumia (katso kohta 5.3). Sen vuoksi raskaus on vasta-aihe tiotepan käytölle.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tiotepa ihmisen rintamaitoon. Tiotepan farmakologisten ominaisuuksien vuoksi ja koska se on mahdollisesti myrkyllistä vastasyntyneille/imeväisille, rintaruokinta on vasta-aiheista tiotepa-hoidon aikana.

##### Hedelmällisyys

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää sekä miehen että naisen hedelmällisyyttä. Miespotilaiden tulisi harkita siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista, eivätkä he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen (katso kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

TEPADINAlla voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Todennäköisesti tiotepan tietyt haittavaikutukset, kuten huimaus, päänsärky ja näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa näihin toimintoihin.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tiotepan turvallisuutta on tutkittu tarkastelemalla kliinisistä tutkimuksista julkaistussa aineistossa ilmoitettuja haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa yhteensä 6 588 aikuista potilasta ja 902 lapsipotilasta sai tiotepaa valmisteluhoitona ennen hematopoeettista kantasolusiirtoa.

Verta muodostavaan järjestelmään, maksaan ja hengityselimiin liittyvien vakavien toksisuusvaikutusten katsottiin olevan valmisteluhoidon ja solusiirron odotuksenmukaisia seurauksia. Näitä ovat infektiot ja käänteishyljintäsairaus (GVHD), jotka olivat pääasiallisia sairastuvuuden ja kuolleisuuden syitä (vaikkakaan eivät suoraan niihin liittyviä) etenkin allogeenisen HPCT-hoidon osalta.

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset erilaisista valmisteluhoidoista, joissa on käytetty tiotepaa, ovat seuraavat: infektiot, sytopenia, akuutti ja krooninen käänteishyljintäsairaus, ruuansulatuselimistön häiriöt, virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa sekä limakalvotulehdus.

##### *Leukoencefalopatia*

Leukoencefalopatiatapauksia on havaittu tiotepa-hoidon jälkeen aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, joilla on ollut useita aikaisempia kemoterapiahoitoja, metotreksaatti ja sädehoito mukaan lukien. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan.

## Haittavaikutusten luettelo

### Aikuiset

Ne haittavaikutukset, joita aikuisista potilaista on ilmoitettu yksittäistä tapausta enemmän ja jotka mahdollisesti liittyvät tiotepaa sisältäneeseen valmisteluhoitoon, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot	Kohonnut infektioalttius Sepsis		Toksinen sokkioireyhtymä	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hoitoon liittyvä toissijainen syöpä		
Veri ja imukudos	Valkosolujen niukkuus Verihiutale- niukkuus Kuumeinen neutropenia Anemia Aplastinen anemia Jyväsolujen niukkuus			
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteishyljintäsairaus Krooninen käänteishyljintäsairaus	Yliherkkyys		
Umpieritys		Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Heikentynyt ruokahalu Hyperglykemia			
Psykkiset häiriöt	Sekavuus Mielentilan muutokset	Ahdistuneisuus	Sekavuustila Hermostuneisuus Aistiharhat Levottomuus	

Hermosto	Heitehuimaus Päänsärky Sumentunut näkö Aivosairaus Kouristuskohtaukset Tuntoharhat	Kallonsisäinen valtimonpullistuma Ekstrapyramidaaliset oireet Kognitiiviset häiriöt Aivoverenvuoto		Leukoencefalopatia
Silmät	Sidekalvotulehdus	Kaihi		
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen Ototoksisuus Tinnitus			
Sydän	Rytmihäiriöt	Takykardia Sydänkohtaus	Sydänlihassairaus Sydänlihastulehdus	
Verisuonisto	Lymfedeema Kohonnut verenpaine	Verenvuoto, veritulppa		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Itsesyntyinen keuhkokuume- oireyhtymä Nenäverenvuoto	Keuhkopöhö Yskä Keuhkotulehdus	Hypoksia	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Ruokatorvitulehdus Oksentelu Ripuli Dyspepsia Vatsakipu Suolitulehdus Koliitti	Ummetus Mahalaukun tai suolen puhkeama Suolentukkeuma	Mahalaukun tai suolen haavauma	
Maksa ja sappi	Maksalaskimon tukos Maksan suurentuma Keltatauti			
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Kutina Kaljuuntuminen	Eryteema	Pigmenttihäiriöt Erythroderminen psoriaasi	Vaikeat toksiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Lihaskipu Nivelkipu			
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa	Kivulias virtsaaminen Vähävirtaisuus Munuaisten toimintahäiriöt Virtsarakkotulehdus		

		Verivirtsaisuus		
Sukupuolielimet ja rinnat	Siittiökato Kuukautisten puuttuminen Emätinverenvuoto	Vaihdevuosisoireet Naisen hedelmättömyys Miehen hedelmättömyys		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Heikkous Vilunväristykset Yleistynyt turvotus Injektiopaikan tulehdus Injektiopaikan kipu Limakalvotulehdus	Monien elinten toimintahäiriöt Kipu		
Tutkimukset	Painonnousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Transaminaasiarvojen nousu Veren amylaasipitoisuuden nousu	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Veren ureapitoisuuden nousu Gammaglutamyyl i-transferaasin pitoisuuden nousu Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu Aspartaattiaminotransferaasin pitoisuuden nousu		

### Pediatriset potilaat

Ne haittavaikutukset, joita pediatriasta potilaista on ilmoitettu yksittäistä tapausta enemmän ja jotka mahdollisesti liittyvät tiotepää sisältäneeseen valmisteluhoitoon, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Infektiot	Kohonnut infektioalttius Sepsis	Trombosytopeeninen purppura	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hoitoon liittyvä toissijainen syöpä	

Veri ja imukudos	Verihiutale- niukkuus Kuumeinen neutropenia Anemia Aplastinen anemia Jyväsolujen niukkuus		
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteishyljintä- sairaus Krooninen käänteishyljintä- sairaus		
Umpieritys	Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta Hypogonadismi Kilpirauhasen vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt	Mielentilan muutokset	Sairaudesta johtuvat mielenterveyden häiriöt	
Hermosto	Päänsärky Aivosairaus Kouristuskohtauk- set Aivoverenvuoto Muistin huononeminen Lievä halvaus	Ataksia	Leukoencefalopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen		
Sydän	Sydänpysähdys	Sydän- ja verenkiertoelimis- tön vajaatoiminta Sydänkohtaus	
Verisuonisto	Verenvuoto	Kohonnut verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Keuhkotulehdus	Itsesyntyinen keuhkokuumeoire- yhtymä Keuhkoverenvuoto Keuhkopöhö Nenäverenvuoto Hypoksia Hengityspysähdys	Keuhkovaltimoiden verenpainetauti
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Oksentelu Ripuli Vatsakipu	Suolitulehdus Suolentukkeuma	
Maksa ja sappi	Maksalaskimon tukos	Maksan toimintahäiriö	

Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Ihon punoitus Ihon hilseily Pigmenttihäiriöt		Vaikeat toksiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Kasvun hidastuminen		
Munuaiset ja virtsatiet	Rakon toimintahäiriöt	Munuaisten toimintahäiriöt Virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Limakalvotulehdus Kipu Monien elinten toimintahäiriöt		
Tutkimukset	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Transaminaasipitoisuuden nousu Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Aspartaattiaminotransferaasin pitoisuuden nousu Alaniiniaminotransferaasin pitoisuuden nousu	Veren ureapitoisuuden nousu Veren epänormaali elektrolyyttipitoisuus Pidentynyt PT-aika	

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### **4.9 Yliannostus**

Tiotepan yliannostuksesta ei ole kokemusta. Vakavimmat yliannostuksesta odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat luuytimen toiminnan estyminen ja aplastinen anemia. Tiotepalle ei ole tunnettua vastaläkettä.

Potilaan verenkuvaa on seurattava tarkkaan ja tehokkaisiin tukitoimiin on ryhdyttävä, mikäli se on lääketieteellisesti aiheenmukaista.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AC01

### Vaikutusmekanismi

Tiotepa on polyfunktionaalinen soluille myrkyllinen aine, joka on kemiallisesti ja farmakologisesti sukua tyypisinappikaasulle. Tiotepan radiomimeettisen toiminnan uskotaan johtuvan etyleeni-imiiniradikaalien vapautumisesta, joka sädehoidon tapaan rikkoo DNA:n sidokset esimerkiksi alkyloimalla guaniinia N7-asemassa, rikkomalla puriiniemäksen ja sokerin välisen sidoksen sekä vapauttamalla alkyloitua guaniinia.

### Kliininen turvallisuus ja tehokkuus

Valmisteluhoidon on vähennettävä syöpäsoluja ja ihannetapauksessa hävitettävä sairaus. Tiotepan annosta rajoittava toksinen vaikutus on luuytimen tuhoutuminen, minkä ansiosta annosta voidaan nostaa huomattavasti autologisen HPCT-infuusion yhteydessä. Allogeenisen HPCT:n osalta valmisteluhoidon on heikennettävä immuunivastetta ja estettävä luuytimen toimintaa riittävästi solusiirteiden hyljinnän estämiseksi. Koska tiotepalla on voimakkaasti luuytimen toimintaa estäviä ominaisuuksia, se voimistaa solusiirteiden vastaanottajan immuunivasteen heikentämistä ja luuytimen toiminnan estämistä, mikä parantaa solusiirron onnistumista. Tämä kompensoi käänteishyljintäsairauteen liittyviä siirre versus leukemia (GVL) -ilmiöitä. Koska tiotepa on alkyloiva aine, se estää kasvainsolun kasvua *in vitro* kaikkein tehokkaimmin, ja samalla lääkevalmisteen pitoisuus veressä nousee vähiten. Koska ekstramedullaarista toksisuutta ei ilmene, vaikka annosta nostettaisiinkin luuytimelle myrkyllisiä annoksia suuremmaksi, tiotepaa on käytetty jo monen vuosikymmenen ajan muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen autologista ja allogeenista HPCT-hoitoa.

Jäljempänä on yhteenveto julkaistujen kliinisten tutkimusten tuloksista, jotka tukevat tiotepan tehokkuutta:

#### Autologinen HPCT

##### Verisairaudet

*Solusiirto:* Sellaiset valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat osoittautuneet luuydintä tuhoaviksi.

*Elin aika ilman sairautta:* Arvioiduksi luvuksi viiden vuoden kuluttua on ilmoitettu 43 prosenttia, mikä vahvistaa, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien potilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoidojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 60 prosenttia tai vähemmän, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Joistakin arvioiduista valmisteluhoidoista on ilmoitettu alle 60 prosentin uusiutumislukuja viiden vuoden kuluttua.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen oli 29–87 prosenttia; seuranta-aika oli 22–63 kuukautta.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu 2,5 prosentin ja 29 prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–21 prosenttia yhden vuoden kuluttua, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on jokin verisairaus.

##### Kiinteät kasvaimet

*Solusiirto:* Sellaiset valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat osoittautuneet luuydintä tuhoaviksi.

*Elin aika ilman sairautta* Yli vuoden pituisilta seurantajaksoilta ilmoitetut prosenttiluvut vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita kiinteistä kasvaimista kärsivien potilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoidojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 60 prosenttia tai vähemmän, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu 35–45 prosentin uusiutumislukuja viiden ja kuuden vuoden kuluttua.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen oli 30–87 prosenttia; seuranta-aika oli 11,7–87 kuukautta.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu nollan ja kahden prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvä kuolevuus oli

0–7,4 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on kiinteä kasvain.



## Allogeeninen HPCT

### Verisairaudet

*Solusiirto:* Siirto on onnistunut (92–100 prosenttia) kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, ja sen vaikutuksen katsottiin ilmenneen odotetussa ajassa. Tällä perusteella voidaan päätellä, että tiotepaa sisältävät valmisteluhoidot vaikuttavat luuydintä tuhoavasti.

*GvHD (graft versus host disease eli käänteishyljintäsairaus):* kaikissa arvioiduissa valmisteluhoidoissa akuutin käänteishyljintäsairauden (asteet III–IV) esiintymisaste oli matala (4–24 prosenttia).

*Elin aika ilman sairautta:* Yli vuoden ja enintään viiden vuoden pituisilta seurantajaksoilta ilmoitetut prosenttiluvut vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien potilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 40 prosenttia, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu alle 40 prosentin uusiutumislukuja viiden ja kymmenen vuoden kuluttua.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen vaihteli 31 prosentista 81 prosenttiin; seuranta-aika vaihteli 7,3–120 kuukauden välillä.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* ilmoitetut luvut ovat pieniä, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden allogeenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksista kärsivillä aikuispotilailla.

## *Pediatriset potilaat*

## Autologinen HPCT

### Kiinteät kasvaimet

*Solusiirto:* Siirto on onnistunut kaikissa ilmoitetuissa, tiotepaa sisältäneissä valmisteluhoidoissa.

*Elin aika ilman sairautta:* Seuranta-aika oli 36–57 kuukautta, ja sairaudesta vapaa elin aika vaihteli 46 ja 70 prosentin välillä tarkastelluissa tutkimuksissa. Ottaen huomioon, että kaikilla hoidetuilla potilailla oli erittäin huonoennusteinen kiinteä kasvain, sairaudesta vapaan elinajan tulokset vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita kiinteistä kasvaimista kärsivien lapsipotilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, joissa käytettiin tiotepaa, uusiutumisluvut 12–57 kuukauden ajalta olivat 33–57 prosenttia. Ottaen huomioon, että kaikilla potilailla tauti on joko uusiutunut tai kiinteiden kasvainten ennuste on huono, nämä luvut tukevat tiotepaa sisältävien valmisteluhoitojen tehokkuutta.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen vaihteli 17 prosentista 84 prosenttiin; seuranta-aika vaihteli 12,3–99,6 kuukauden välillä.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu nollan ja 26,7 prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–18 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta lapsipotilailla, joilla on kiinteä kasvain.

## Allogeeninen HPCT

### Verisairaudet

*Solusiirto:* Siirto on onnistunut kaikissa ilmoitetuissa tiotepaa sisältäneissä valmisteluhoidoissa; onnistumisaste on ollut 96–100 prosenttia. Hematologinen toipuminen on tapahtunut odotetussa ajassa.

*Elin aika ilman sairautta:* Yli vuoden kestäneeltä seurantajaksoilta on ilmoitettu 40–75 prosentin lukuja. Sairaudesta vapaan elinajan tulokset vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien lapsipotilaiden hoidossa.

*Uusiutuminen:* Kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, joissa käytettiin tiotepaa, uusiutumisluvut olivat 15–44 prosenttia. Nämä tiedot tukevat tiotepaan perustuvien valmisteluhoitojen tehokkuutta kaikkien verisairauksien osalta.

*Kokonaiseloönjääminen:* Kokonaiseloönjääminen vaihteli 50–100 prosentin välillä; seuranta-aika oli 9,4–121 kuukautta.

*Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus:* Hoito-ohjelmaan liittyvää kuolevuutta koskevat luvut olivat 0–2,5 prosenttia. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–30 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden allogeenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksista kärsivillä lapsipotilailla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Tiotepan imeytyminen ruoansulatuskanavasta on epäluotettavaa: happoepätasapaino estää tiotepan antamisen suun kautta.

### Jakautuminen

Tiotepa on hyvin lipofiilinen yhdiste. Laskimonsisäisen antamisen jälkeen vaikuttavan aineen plasmapitoisuudet sopivat two compartment - malliin, ja jakaantumisvaihe on nopea. Tiotepan jakautumistilavuus on suuri ja sen on ilmoitettu vaihtelevan 40,8 litraa/m<sup>2</sup> 75 litraan/m<sup>2</sup>, mikä viittaa siihen, että valmiste jakautuu kehon kokonaisvesimäärään. Tiotepan näennäinen jakautumistilavuus vaikuttaa määräytyvän annetun annoksen mukaan. Plasman proteiineihin sitoutumaton fraktio on 70–90 prosenttia; tiotepan vähäistä sitoutumista gammaglobuliiniin ja minimaalista sitoutumista albumiiniin (10–30 prosenttia) on ilmoitettu.

Laskimonsisäisen antamisen jälkeen lääkeaineen pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on lähes sama kuin plasmassa; AUC-keskiarvo aivo-selkäydinnesteessä plasmasta nähden tiotepan osalta on 0,93. Aivo-selkäydinnesteen ja plasman pitoisuudet TEPA:n, tiotepasta ilmoitetun ensimmäisen aktiivisen metaboliitin, osalta ovat suuremmat kuin perusaineen pitoisuudet.

### Biotransformaatio

Tiotepa metaboloituu nopeasti ja laajamittaisesti maksassa, ja virtsasta on löydetty metaboliitteja tunnin kuluttua infuusion jälkeen. Metaboliitit ovat aktiivisia alkyloivia aineita, mutta niiden merkitystä tiotepan kasvaimia tuhoavassa vaikutuksessa ei tunneta kovin hyvin. Tiotepasta poistetaan rikki hapettamalla sytokromi P450 (CYP2B- ja CYP3A-) -isoentsyymiperheiden kautta, jonka jälkeen se muuttuu pääasialliseksi ja aktiiviseksi metaboliitiksi nimeltä TEPA (trietyleenifosforiamidi). Tiotepan ja sen tunnettujen metaboliittien erittymisen kokonaismäärä on 54–100 prosenttia alkyloivasta kokonaisvaikutuksesta, mikä viittaa siihen, että myös muita alkyloivia metaboliitteja on olemassa. GSH-konjugaattien muuttuessa N-asetyylikysteiniinikonjugaateiksi muodostuu GSH:ta, kysteinyylglysiiniä ja kysteiniinikonjugaatteja. Näitä metaboliitteja ei löydy virtsasta, ja jos niitä muodostuu, ne erittyvät todennäköisesti sappeen, tai välimetaboliitteina ne muuttuvat nopeasti tiotepa-merkaptoraatiksi.

### Eliminaatio

Tiotepan kokonaispuhdistuma vaihteli välillä 11,4–23,2 l/h/m<sup>2</sup>. Eliminaation puoliintumisaika oli 1,5–4,1 tuntia. Tunnetut metaboliitit TEPA, monoklorotepa ja tiotepa-merkaptoraatti erittyvät kaikki virtsaan. Tiotepan ja TEPA:n erittyminen virtsan kautta on lähes päättynyt kuuden ja kahdeksan tunnin kuluttua. Tiotepan ja sen metaboliittien keskimääräinen poistuminen virtsan kautta on noin 0,5 prosenttia muuttumattoman lääkevalmisteen ja monoklorotepan osalta ja 11 prosenttia TEPA:n ja tiotepa-merkaptoraatin osalta.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suurten tiotepa-annosten metabolisten puhdistumamekanismien saturaatiosta ei ole selviä todisteita.

### Erytispotilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Iältään 2–12-vuotiaille lapsille annettujen suurten tiotepa-annosten farmakokinetiikka ei vaikuta muuttuvan verrattuna ilmoitettuihin tietoihin lapsista, joiden saama annos on ollut 75 mg/m<sup>2</sup>, tai vastaavan suuruisia annoksia saaneista aikuisista.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa:*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan eliminaatioon ei ole tutkittu.

#### *Maksan vajaatoimintaa:*

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan metabolismiin ja eliminaatioon ei ole tutkittu.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkevalmisteesta ei ole tehty tavanomaisia tutkimuksia akuutista ja toistetun annoksen toksisuudesta.

Tiotepan on osoitettu olevan genotoksinen *in vitro* ja *in vivo* sekä syöpää aiheuttava hiirillä ja rotilla. Tiotepan on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä ja haittaavan spermatogeneesiä uroshiirillä sekä munasarjojen toimintaa naarashiirillä. Se aiheutti epämuodostumia hiirille ja rotille sekä sikiökuolemia kaneille. Nämä vaikutukset syntyivät annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisillä käytetyt.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

TEPADINA on epävakaana happamissa olosuhteissa. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto-aika**

Avaamaton injektio-pullo  
18 kuukautta.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys  
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 8 tunnin ajan, kun valmistetta säilytetään 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys  
Laimentamisen jälkeen valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tunnin ajan, kun valmistetta säilytetään 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa, ja neljän (4) tunnin ajan, kun valmistetta säilytetään 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa olla edellä mainittuja aikoja pidempiä, jos laimennus on tehty valvotuissa ja hyväksytyissä aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Avaamaton injektio-pullo:  
Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).  
Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi sekoitettu ja laimennettu lääkevalmiste:  
Käyttövalmiiksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)**

Tyyppi I lasista valmistettu kirkas injektio-pullo, butyylinen kumitulppa, sisältää 100 mg tiotepaa. Pakkauskoko: 1 injektio-pullo.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

TEPADINAN valmistus käyttöä varten  
Syöpälääkkeiden käsittelyyn ja hävittämiseen liittyviä toiminta-ohjeita on noudatettava. Kaikissa siirtomenettelyissä on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa ja mieluiten käytettävä pystysuoralla virtauksella varustettua laminaarivirtauskaappia.

Muiden syöpälääkkeiden tavoin myös TEPADINA-liuosten käsittelyssä ja käytettäväksi valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta valmiste ei joudu vahingossa kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa. Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa iholle, iho on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä.

#### Käyttövalmiiksi sekoittaminen

TEPADINA on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml steriiliä injektioihin käytettävää vettä.

Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä ruiskuun aseptisesti 10 ml steriiliä injektioihin käytettävää vettä.

Injektoi ruiskussa oleva vesi injektiopulloon kumitulpan läpi.

Poista ruisku ja neula ja sekoita liuos käsin kääntämällä injektiopulloa useamman kerran ylösalaisin.

Vain värittömiä liuoksia, joissa ei ole minkäänlaisia hiukkasia, saa käyttää. Valmiiksi sekoitetut injektioneestet voivat värjättyä, mutta niitä voidaan edelleenkin käyttää.

#### Laimennus infuusiopussissa

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on hypotonista, ja se pitää laimentaa ennen potilaalle antamista 500 millilitralla 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml) (1 000 millilitralla, jos annos on suurempi kuin 500 mg) tai sopivalla määrällä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, jotta TEPADINAN lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml.

#### Annostelu

Ennen annostelua TEPADINA-injektionesteen koostumus tulee tarkastaa silmämääräisesti. Saostuneet nesteet tulee heittää pois. Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen kestopatetri on huuhdeltava noin viidellä millilitralla 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml).

Infuusioliuos suositellaan annettavaksi potilaalle käyttämällä infuusiovälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin. Suodatus ei heikennä nesteen vaikutusta.

#### Hävittäminen

TEPADINA-liuos on kertakäyttöistä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/10/622/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. maaliskuuta 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. maaliskuuta 2015

## **10. TEKSTINMUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavana Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys. (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

#### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TEPADINA 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
tiotepa

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektioipullo sisältää 15 mg tiotepaa. Kun kuiva-aineeseen on lisätty 1,5 ml injektioihin  
käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos 1 injektioipullo

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Annetaan laskimoon, käyttövalmiiksi sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen käytettävä 8 tunnin kuluessa, jos valmistetta on säilytetty  
jääkaapissa.  
Laimennuksen jälkeen käytettävä 24 tunnin kuluessa, jos valmistetta on säilytetty jääkaapissa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/622/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

TEPADINA 15 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

TEPADINA 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
tiotepa  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

15 mg

**6. MUUTA**

ADIENNE S.r.l. S.U.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TEPADINA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
tiotepa

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tiotepaa. Kun kuiva-aineeseen on lisätty 10 ml injektioihin  
käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos 1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Annetaan laskimoon, käyttövalmiiksi sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen käytettävä 8 tunnin kuluessa, jos valmistetta on säilytetty  
jääkaapissa.  
Laimennuksen jälkeen käytettävä 24 tunnin kuluessa, jos valmistetta on säilytetty jääkaapissa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/622/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

TEPADINA 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

TEPADINA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
tiotepa  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

100 mg

**6. MUUTA**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### TEPADINA 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos tiotepa

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä TEPADINA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TEPADINAa
3. Miten TEPADINAa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TEPADINAN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä TEPADINA on ja mihin sitä käytetään**

TEPADINAN vaikuttava aine on tiotepa, joka kuuluu alkyloivat aineet -nimisiin lääkkeisiin.

TEPADINAa käytetään valmisteluhoitona luuydinsiirtoa odottaville potilaille. Se vaikuttaa tuhoamalla luuydinsoluja. Tämä mahdollistaa uusien luuydinsolujen (hematopoieettisten kantasolujen) siirtämisen, minkä ansiosta elimistö voi alkaa tuottaa terveitä verisoluja.

TEPADINAa voidaan käyttää sekä aikuis- että lapsipotilaille ja nuorille.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TEPADINAa**

##### **Älä käytä TEPADINAa**

- jos olet allerginen tiotepalle,
- jos olet tai epäilet olevasi raskaana,
- jos imetät,
- jos sinulle annetaan keltakuume-, bakteeri- tai eläviä viruksia sisältäviä rokotteita.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin seuraavista:

- maksa- tai munuaisongelmia,
- sydän- tai keuhko-ongelmia,
- kouristuksia/kohtauksia (epilepsia) tai sinulla on joskus ollut niitä (jos hoitoon on käytetty fenytoiinia tai fosfenytoiniä).

Koska TEPADINA tuhoaa luuydinsoluja, jotka aikaansaavat verisolujen muodostumisen, on hoidon aikana käytävä säännöllisesti verikokeissa verenkuvan seuraamiseksi. .

Infektioiden ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi saat myös infektiolääkkeitä.

TEPADINA voi aiheuttaa jonkin toisen syövän tulevaisuudessa. Lääkäri keskustelee kanssasi tästä riskistä.



## **Muut lääkevalmisteet ja TEPADINA**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tai jos imetät, kerro siitä lääkärille ennen TEPADINA-hoidon aloittamista. Et saa käyttää TEPADINAA raskauden aikana.

TEPADINA-hoitoa saavien naisten ja miesten on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste ihmisen rintamaitoon. Varoimenpiteenä naiset eivät saa imettää TEPADINA-hoidon aikana.

TEPADINA voi heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Miespotilaiden tulisi harkita siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista, eivätkä he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Todennäköisesti tiotepan tietyt haittavaikutukset, kuten huimaus, päänsärky ja näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa ajamiseen ja koneiden käyttöön.

## **3. Miten TEPADINAA käytetään**

Lääkäri laskee sinulle oikean annoksen kehosi pinta-alan tai painon ja sairautesi mukaan.

### **Miten TEPADINAA käytetään**

TEPADINAN antamisesta vastaa koulutettu hoitoalan ammattilainen. TEPADINA annetaan laskimonsisäisenä infuusiona (tiputuksena suoneen) injektiopullossa olevan lääkeaineen laimentamisen jälkeen. Infuusio kestää 2–4 tuntia.

### **Antotiheys**

Infuusiot annetaan sinulle 12 tai 24 tunnin välein. Hoito voi kestää 5 päivää. Antotiheys ja hoidon kesto määräytyvät sairautesi mukaan.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, TEPADINA voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset TEPADINA-hoidosta tai solusiiirrosta voivat olla

- verenkierrossa olevien verisolujen määrän väheneminen (lääkevalmisteen toivottu vaikutus, jonka tehtävänä on valmistella elimistöäsi solusiiirtoinfuusioon)
- infektio
- maksan toimintahäiriöt, mukaan luettuna maksalaskimon tukos
- solusiiirteen hyökkäys elimistöäsi vastaan (käänteishyljintäsairaus)
- hengitysteiden komplikaatiot.

Lääkäri seuraa verisolu- ja maksaentsyymiarvojesi säännöllisesti, jotta nämä haittavaikutukset voidaan havaita ja hoitaa mahdollisimman varhain.

TEPADINAN haittavaikutusten esiintymisen yleisyys vaihtelee. Esiintymisen yleisyys määritetään seuraavasti:

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10 ihmisestä)**

- lisääntynyt infektiotaltius
- koko kehon tulehdustila (sepsis)
- valkosolujen, verihiutaleiden ja punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- solusiiirteen hyökkäys elimistöäsi vastaan (käänteishyljintäsairaus)
- heitehuimaus, päänsärky, sumentunut näkö
- elimistön hallitsematon tärinä (kouristus)
- kihelmöinnin, pistelyn tai puutumisen tunne (tuntoharhat)
- liikuntakyvyn osittainen häviäminen
- sydänpysähdys
- pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- suun limakalvojen tulehdus (limakalvotulehdus)
- ärtynyt maha, ruokatorvi, suoli
- koolonin tulehdus
- anoreksia, ruokahalun heikentyminen
- korkea verensokeri
- ihottuma, kutina, hilseily
- ihonvärin muutokset (ei saa sekoittaa keltatautiin, katso jäljempänä)
- ihon punoitus (eryteema)
- hiustenlähtö
- selän ja vatsan alueen kipu, kipu
- lihas- ja nivelkipu
- sydämen sähköisen toiminnan epänormaalius (rytmihäiriöt)
- keuhkokudoksen tulehdus
- maksan suurentuminen
- elinten toiminnan muuttuminen
- maksalaskimon tukos (Veno-Occlusive Disease, VOD)
- ihon ja silmien keltaisuus (keltatauti)
- kuulon heikkeneminen
- imuteiden tukkeutuminen
- korkea verenpaine
- kohonneet maksa-, munuais- ja ruoansulatusentsyymi-arvot
- epänormaali veren elektrolyyttipitoisuus
- painonnousu
- kuume, yleinen heikkous, vilunväristykset
- verenvuoto
- nenäverenvuoto
- yleinen turvotus nesteiden kerääntymisen vuoksi (edeema)
- kipu tai tulehdus infuusioneuolan pistoskohdassa
- silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- siittiöiden määrän väheneminen
- emätinverenvuoto
- kuukautisten poisjäänti (amenorrea)
- muistinmenetys
- painon kehityksen ja pituuskasvun viivästyminen
- virtsarakon toimintahäiriöt
- testosteronin vajaatuotanto
- kilpirauhashormonin vajaatuotanto
- aivolisäkkeen vajaatoiminta
- sekavuus

### **Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä 1 käyttäjällä 10 ihmisestä)**

- ahdistuneisuus, sekavuus
- aivovaltimon epänormaali pullistuminen ulospäin (kallonsisäinen valtimonpullistuma)
- kohonnut kreatiniinipitoisuus
- allergiset reaktiot
- verisuonitukos (veritulppa)
- sydämen rytmihäiriöt
- sydämen vajaatoiminta
- sydän- ja verenkiertoelimistön vajaatoiminta
- hapenpuutos
- nesteen kerääntyminen keuhkoihin (keuhkopöhö)
- keuhkoverenvuoto
- hengityspysähdys
- verivirtsaisuus (hematuria) ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta
- virtsarakon tulehdus
- kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, virtsamäärän väheneminen (dysuria ja oliguria)
- typpiyhdistepitoisuuden nousu verenkierron
- kaihi
- maksan vajaatoiminta
- aivoverenvuoto
- yskä
- ummetus ja vatsavaivat
- suolistotukos
- mahalaukun puhkeama
- lihasjännityksen muutokset
- lihasten liikekoordinaation vaikea puutos
- verihäiriöiden vähydestä johtuvat mustelmat
- vaihdevuosisoireet
- syöpä (toissijaiset syövät)
- epänormaali aivotoiminta
- miehen ja naisen hedelmättömyys

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä 1 käyttäjällä 100 ihmisestä)**

- ihon tulehdukset ja kuoriutumisen (erythroderminen psoriaasi)
- sekavuus, hermostuneisuus, aistiharhat, levottomuus
- mahalaukun tai suolen haavauma
- sydämen lihaskudoksen tulehdus (sydänlihastulehdus)
- epänormaali sydämen tila (sydänlihassairaus)

### **Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin**

- keuhkovaltimoiden (verisuonten) kohonnut verenpaine (keuhkovaltimoiden verenpainetauti)
- vaikeat ihovauriot (esim. vaikeat leesiot, vesikkelit jne.), joita saattaa ilmetä koko kehon alueella ja jotka saattavat olla jopa hengenvaarallisia
- vauriot aivojen tiettyyn osaan (niin sanottuun valkeaan aineeseen), jotka saattavat olla jopa hengenvaarallisia (leukoencefalopatia).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai hoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. TEPADINAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä TEPADINAA pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen tuote säilyy vakaana kahdeksan tuntia, jos se säilytetään 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa.

Laimentamisen jälkeen tuote säilyy vakaana 24 tuntia, jos se säilytetään 2–8 °C:n lämpötilassa, tai neljä (4) tuntia, jos se säilytetään 25 °C:n lämpötilassa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä TEPADINA sisältää

- Vaikuttava aine on tiotepa. Yksi injektiopullo sisältää 15 mg tiotepaa. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).
- TEPADINA ei sisällä muita ainesosia.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

TEPADINA on valkoinen kiteinen jauhe. Se toimitetaan lasisessa injektiopullossa, joka sisältää 15 mg tiotepaa.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

## VALMISTUSOHJE

### TEPADINA 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos Tiotepa

Lue nämä ohjeet ennen TEPADINAN käyttövalmiiksi sekoittamista ja antamista.

#### 1. ESITTELY

TEPADINA toimitetaan 15 mg:n infuusiokuiva-aineena infuusionestettä varten. TEPADINA on sekoitettava käyttövalmiiksi ja laimennettava ennen sen antamista potilaalle.

#### 2. ERITYISET VAROTOIMET HÄVITTÄMISELLE JA MUUT KÄSITTELYOHJEET

##### Yleistä

Syöpälääkkeiden käsittelyyn ja hävittämiseen liittyviä toimintaohjeita on noudatettava. Kaikissa siirtomenettelyissä on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa ja mieluiten käytettävä pystysuoralla virtauksella varustettua laminaarivirtauskaappia.

Muiden syöpälääkkeiden tavoin myös TEPADINA-liuosten käsittelyssä ja valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta valmiste ei joutu vahingossa kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa. Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa iholle, iho on pestävä välittömästi perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä.

##### TEPADINA-annoksen laskeminen

TEPADINAa käytetään erisuuruisina annoksina yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen tavanomaista hematopoeettista kantasolusiirtoa (HPCT-hoito) potilaille, joilla on jokin verisairaus tai kiinteitä kasvaimia.

TEPADINAN annostus aikuisilla ja pediatriisilla potilaille määritetään HPCT:n tyyppin (autologinen vai allogeeninen) ja sairauden mukaan.

##### Annostus aikuisilla

###### *AUTOLOGINEN HPCT*

##### **Verisairaudet**

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg).

##### LYMFOOMA

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg).

##### KESKUSHERMOSTOLYMFOOMA

Suositusannos on 185 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

##### MULTIPPELI MYELOOMA

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen

autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on  $750 \text{ mg/m}^2$  ( $20,27 \text{ mg/kg}$ ).

### **Kiinteät kasvaimet**

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee  $120 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$  ( $3,24 \text{ mg/kg/päivä}$ )  $250 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$  ( $6,76 \text{ mg/kg/päivä}$ ) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 2–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on  $800 \text{ mg/m}^2$  ( $21,62 \text{ mg/kg}$ ).

#### **RINTASYÖPÄ**

Suositusannos vaihtelee  $120 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$  ( $3,24 \text{ mg/kg/päivä}$ )  $250 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$  ( $6,76 \text{ mg/kg/päivä}$ ) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 3–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on  $800 \text{ mg/m}^2$  ( $21,62 \text{ mg/kg}$ ).

#### **KESKUSHERMOSTOKASVAIMET**

Suositusannos vaihtelee  $125 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$  ( $3,38 \text{ mg/kg/päivä}$ )  $250 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$  ( $6,76 \text{ mg/kg/päivä}$ ) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 3–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on  $750 \text{ mg/m}^2$  ( $20,27 \text{ mg/kg}$ ).

#### **MUNASARJASYÖPÄ**

Suositusannos on  $250 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$  ( $6,76 \text{ mg/kg/päivä}$ ) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on  $500 \text{ mg/m}^2$  ( $13,51 \text{ mg/kg}$ ).

#### **ITUSOLUKASVAIMET**

Suositusannos vaihtelee  $150 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$  ( $4,05 \text{ mg/kg/päivä}$ )  $250 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$  ( $6,76 \text{ mg/kg/päivä}$ ) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on  $750 \text{ mg/m}^2$  ( $20,27 \text{ mg/kg}$ ).

### ***ALLOGEENINEN HPCT***

#### **Verisairaudet**

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee  $185 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$  ( $5 \text{ mg/kg/päivä}$ )  $481 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$  ( $13 \text{ mg/kg/päivä}$ ) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on  $555 \text{ mg/m}^2$  ( $15 \text{ mg/kg}$ ).

#### **LYMFOOMA**

Suositusannos lymfooman hoidossa on  $370 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$  ( $10 \text{ mg/kg/päivä}$ ) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on  $370 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/kg}$ ).

#### **MULTIPPELI MYELOOMA**

Suositusannos on  $185 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$  ( $5 \text{ mg/kg/päivä}$ ) yhtenä kertainfuusiona ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on  $185 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/kg}$ ).

## LEUKEMIA

Suositusannos vaihtelee 185 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–2 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## TALASSEMIA

Suositusannos on 370 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## Annostus pediatriisilla potilailla

### *AUTOLOGINEN HPCT*

#### **Kiinteät kasvaimet**

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (6 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan 2–3 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg).

#### **KESKUSHERMOSTOKASVAIMET**

Suositusannos vaihtelee 250 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (14 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg).

### *ALLOGEENINEN HPCT*

#### **Verisairaudet**

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## LEUKEMIA

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## TALASSEMIA

Suositusannos vaihtelee 200 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (8 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

## HOITOON VASTAAMATON SYTOPENIA

Suositusannos on 125 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

## PERINNÖLLISET SAIRAUDET

Suositusannos on 125 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).



### SIRPPISOLUANEMIA

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

### Käyttövalmiiksi sekoittaminen

TEPADINA on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä aseptisesti 1,5 ml steriiliä injektioihin käytettävää vettä ruiskuun.

Injektoi ruiskussa oleva vesi injektiopulloon kumitulpan läpi.

Poista ruisku ja neula, ja sekoita liuos käsin kääntämällä injektiopulloa useamman kerran ylösalaisin.

Vain värittömiä liuoksia, joissa ei ole minkäänlaisia hiukkasia, saa käyttää. Valmiiksi sekoitetut injektionesteet saattavat värjäytyä, mutta niitä voidaan edelleenkin käyttää.

### Laimennus infuusiopussissa

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on hypotonista, ja se pitää laimentaa ennen potilaalle antamista 500 millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml) (1 000 millilitralla, jos annos on suurempi kuin 500 mg) tai sopivalla määrällä 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, jotta TEPADINAN lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml.

### Annostelu

TEPADINA-infuusioliuos tulee tarkistaa silmämääräisesti koostumuksen suhteen ennen käyttämistä. Nesteet, joissa on sakkaa, on hävitettävä.

Infuusioneste on annettava potilaalle käyttämällä infuusiovälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin. Suodatus ei heikennä nesteen vaikutusta.

TEPADINA on annettava aseptisesti 2–4 tuntia kestäväenä infuusiona huoneenlämmössä (n. 25 °C) ja normaaleissa valaistusolosuhteissa.

Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen kestokatetri on huuhdeltava noin viidellä millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml).

### Hävittäminen

TEPADINA-liuos on kertakäyttöistä.

Käyttämättä jäänyt valmiste tai siitä peräisin oleva jättemateriaali tulee hävittää paikallisten määräysten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **TEPADINA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos tiotepa**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä TEPADINA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TEPADINAa
3. Miten TEPADINAa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TEPADINAN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä TEPADINA on ja mihin sitä käytetään**

TEPADINAN vaikuttava aine on tiotepa, joka kuuluu alkyloivat aineet -nimisiin lääkkeisiin.

TEPADINAa käytetään valmisteluhoitona luuydinsiirtoa odottaville potilaille. Se vaikuttaa tuhoamalla luuydinsoluja. Tämä mahdollistaa uusien luuydinsolujen (hematopoieettisten kantasolujen) siirtämisen, minkä ansiosta elimistö voi alkaa tuottaa terveitä verisoluja.

TEPADINAa voidaan käyttää sekä aikuis- että lapsipotilaille ja nuorille.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TEPADINAa**

##### **Älä käytä TEPADINAa**

- jos olet allerginen tiotepalle,
- jos olet tai epäilet olevasi raskaana,
- jos imetät,
- jos sinulle annetaan keltakuume-, bakteeri- tai eläviä viruksia sisältäviä rokotteita.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin seuraavista:

- maksa- tai munuaisongelmia,
- sydän- tai keuhko-ongelmia,
- kouristuksia/kohtauksia (epilepsia) tai sinulla on joskus ollut niitä (jos hoitoon on käytetty fenytoiinia tai fosfenytoiinia).

Koska TEPADINA tuhoaa luuydinsoluja jotka aikaansaavat verisolujen muodostumisen, on hoidon aikana käytävä säännöllisesti verikokeissa verenkuvan seuraamiseksi.

Infektioiden ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi saat myös infektiolääkkeitä.

TEPADINA voi aiheuttaa jonkin toisen syövän tulevaisuudessa. Lääkäri keskustelee kanssasi tästä riskistä.

## **Muut lääkevalmisteet ja TEPADINA**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tai jos imetät, kerro siitä lääkärille ennen TEPADINA-hoidon aloittamista. Et saa käyttää TEPADINAa raskauden aikana.

TEPADINA-hoitoa saavien naisten ja miesten on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääkevalmiste ihmisen rintamaitoon. Varotoimenpiteenä naiset eivät saa imettää TEPADINA-hoidon aikana.

TEPADINA voi heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Miespotilaiden tulisi harkita siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista, eivätkä he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Todennäköisesti tiotepan tietyt haittavaikutukset, kuten huimaus, päänsärky ja näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa ajamiseen ja koneiden käyttöön.

## **3. Miten TEPADINAa käytetään**

Lääkäri laskee sinulle oikean annoksen kehosi pinta-alan tai painon ja sairautesi mukaan.

### **Miten TEPADINAa käytetään**

TEPADINAN antamisesta vastaa koulutettu hoitoalan ammattilainen. TEPADINA annetaan laskimonsisäisenä infuusiona (tiputuksena suoneen) injektioapullossa olevan lääkeaineen laimentamisen jälkeen. Infuusio kestää 2–4 tuntia.

### **Antotiheys**

Infuusiot annetaan sinulle 12 tai 24 tunnin välein. Hoito voi kestää 5 päivää. Antotiheys ja hoidon kesto määräytyvät sairautesi mukaan.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, TEPADINA voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset TEPADINA-hoidosta tai solusiiirrosta voivat olla

- verenkierrossa olevien verisolujen määrän väheneminen (lääkevalmisteen toivottu vaikutus, jonka tehtävänä on valmistella elimistöäsi solusiiirtoinfuusioon)
- infektio
- maksan toimintahäiriöt, mukaan luettuna maksalaskimon tukos
- solusiiirteen hyökkäys elimistöäsi vastaan (käänteishyljintäsairaus)
- hengitysteiden komplikaatiot.

Lääkäri seuraa verisolu- ja maksaentsyymiarvojesi säännöllisesti, jotta nämä haittavaikutukset voidaan havaita ja hoitaa mahdollisimman varhain.

TEPADINAN haittavaikutusten esiintymisen yleisyys vaihtelee. Esiintymisen yleisyys määritetään seuraavasti:

## Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10 ihmisestä)

- lisääntynyt infektioalttius
- koko kehon tulehdustila (sepsis)
- valkosolujen, verihiutaleiden ja punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- solusiiirteen hyökkäys elimistöäsi vastaan (käänteishyljintäsairaus)
- heitehuimaus, päänsärky, sumentunut näkö
- elimistön hallitsematon tärinä (kouristus)
- kihelmöinnin, pistelyn tai puutumisen tunne (tuntoharhat)
- liikuntakyvyn osittainen häviäminen
- sydänpysähdys
- pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- suun limakalvojen tulehdus (limakalvotulehdus)
- ärtynyt maha, ruokatorvi, suoli
- koolonin tulehdus
- anoreksia, ruokahalun heikentyminen
- korkea verensokeri
- ihottuma, kutina, hilseily
- ihonvärin muutokset (ei saa sekoittaa keltatautiin, katso jäljempänä)
- ihon punoitus (eryteema)
- hiustenlähtö
- selän ja vatsan alueen kipu, kipu
- lihas- ja nivelkipu
- sydämen sähköisen toiminnan epänormaalius (rytmihäiriöt)
- keuhkokudoksen tulehdus
- maksan suurentuminen
- elinten toiminnan muuttuminen
- maksalaskimon tukos (Veno-Occlusive Disease, VOD)
- ihon ja silmien keltaisuus (keltatauti)
- kuulon heikkeneminen
- imuteiden tukkeutuminen
- korkea verenpaine
- kohonneet maksa-, munuais- ja ruoansulatusentsyymi-arvot
- epänormaali veren elektrolyyttipitoisuus
- painonnousu
- kuume, yleinen heikkous, vilunväristykset
- verenvuoto
- nenäverenvuoto
- yleinen turvotus nesteiden kerääntymisen vuoksi (edeema)
- kipu tai tulehdus infuusioneulan pistoskohdassa
- silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- siittiöiden määrän väheneminen
- emätinverenvuoto
- kuukautisten poisjäänti (amenorrea)
- muistinmenetykset
- painon kehityksen ja pituuskasvun viivästyminen
- virtsarakon toimintahäiriöt
- testosteronin vajaatuotanto
- kilpirauhashormonin vajaatuotanto
- aivolisäkkeen vajaatoiminta
- sekavuus

### **Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä 1 käyttäjällä 10 ihmisestä)**

- ahdistuneisuus, sekavuus
- aivovaltimon epänormaali pullistuminen ulospäin (kallonsisäinen valtimonpullistuma)
- kohonnut kreatiniinipitoisuus
- allergiset reaktiot
- verisuonitukos (veritulppa)
- sydämen rytmihäiriöt
- sydämen vajaatoiminta
- sydän- ja verenkiertoelimistön vajaatoiminta
- hapenpuutos
- nesteen kerääntyminen keuhkoihin (keuhkopöhö)
- keuhkoverenvuoto
- hengityspysähdys
- verivirtsaisuus (hematuria) ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta
- virtsarakon tulehdus
- kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, virtsamäärän väheneminen (dysuria ja oliguria)
- typpiyhdistepitoisuuden nousu verenkierron
- kaihi
- maksan vajaatoiminta
- aivoverenvuoto
- yskä
- ummetus ja vatsavaivat
- suolistotukos
- mahalaukun puhkeama
- lihasjännityksen muutokset
- lihasten liikekoordinaation vaikea puutos
- verihäiriöiden vähydestä johtuvat mustelmat
- vaihdevuosisoireet
- syöpä (toissijaiset syövät)
- epänormaali aivotoiminta
- miehen ja naisen hedelmättömyys

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä 1 käyttäjällä 100 ihmisestä)**

- ihon tulehdukset ja kuoriutumisen (erythroderminen psoriaasi)
- sekavuus, hermostuneisuus, aistiharhat, levottomuus
- mahalaukun tai suolen haavauma
- sydämen lihaskudoksen tulehdus (sydänlihastulehdus)
- epänormaali sydämen tila (sydänlihassairaus)

### **Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin**

- keuhkovaltimoiden (verisuonten) kohonnut verenpaine (keuhkovaltimoiden verenpainetauti)
- vaikeat ihovauriot (esim. vaikeat leesiot, vesikkelit jne.), joita saattaa ilmetä koko kehon alueella ja jotka saattavat olla jopa hengenvaarallisia
- vauriot aivojen tiettyyn osaan (niin sanottuun valkeaan aineeseen), jotka saattavat olla jopa hengenvaarallisia (leukoencefalopatia).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai hoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. TEPADINAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä TEPADINAA pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen tuote säilyy vakaana kahdeksan tuntia, jos se säilytetään 2–8 °C:n lämpötilassa.

Laimentamisen jälkeen tuote säilyy vakaana 24 tuntia, jos se säilytetään 2–8 °C:n lämpötilassa, tai neljä (4) tuntia, jos se säilytetään 25 °C:n lämpötilassa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä TEPADINA sisältää

- Vaikuttava aine on tiotepa. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tiotepaa. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).
- TEPADINA ei sisällä muita ainesosia.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

TEPADINA on valkoinen kiteinen jauhe. Se toimitetaan lasisessa injektiopullossa, joka sisältää 100 mg tiotepaa.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### 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 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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

## VALMISTUSOHJE

### TEPADINA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos Tiotepa

Lue nämä ohjeet ennen TEPADINAN käyttövalmiiksi sekoittamista ja antamista.

#### 1. ESITTELY

TEPADINA toimitetaan 100 mg:n infuusiokuiva aineena infuusionestettä varten  
TEPADINA on sekoitettava käyttövalmiiksi ja laimennettava ennen sen antamista potilaalle.

#### 2. ERITYISET VAROTOIMET HÄVITTÄMISELLE JA MUUT KÄSITTELYOHJEET

##### Yleistä

Syöpälääkkeiden käsittelyyn ja hävittämiseen liittyviä toimintaohjeita on noudatettava. Kaikissa siirtomenettelyissä on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa ja mieluiten käytettävä pystysuoralla virtauksella varustettua laminaarivirtauskaappia.

Muiden syöpälääkkeiden tavoin myös TEPADINA-liuosten käsittelyssä ja valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta valmiste ei joudu vahingossa kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa. Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa iholle, iho on pestävä välittömästi perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä.

##### TEPADINA-annoksen laskeminen

TEPADINAa käytetään erisuuruisina annoksina yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen tavanomaista hematopoeettista kantasolusiirtoa (HPCT-hoito) potilaille, joilla on jokin verisairaus tai kiinteitä kasvaimia.

TEPADINAN annostus aikuisilla ja pediatriisilla potilaille määritetään HPCT:n tyyppin (autologinen vai allogeeninen) ja sairauden mukaan.

##### Annostus aikuisilla

###### *AUTOLOGINEN HPCT*

##### **Verisairaudet**

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg).

##### LYMFOOMA

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg).

##### KESKUSHERMOSTOLYMFOOMA

Suositusannos on 185 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

##### MULTIPPELI MYELOOMA



Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg).

### **Kiinteät kasvaimet**

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 120 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusion, joka annetaan 2–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg).

#### **RINTASYÖPÄ**

Suositusannos vaihtelee 120 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 3–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg).

#### **KESKUSHERMOSTOKASVAIMET**

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusion, joka annetaan 3–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg).

#### **MUNASARJASYÖPÄ**

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg).

#### **ITUSOLUKASVAIMET**

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (6,76 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg).

### ***ALLOGEENINEN HPCT***

#### **Verisairaudet**

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 185 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusion, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

#### **LYMFOOMA**

Suositusannos lymfooman hoidossa on 370 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusion ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

#### **MULTIPPELI MYELOOMA**

Suositusannos on 185 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä kertainfuusiona ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg).

#### **LEUKEMIA**

Suositusannos vaihtelee 185 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusion, joka annetaan 1–2 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko

valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

#### TALASSEMIA

Suositusannos on 370 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

#### Annostus pediatriisilla potilailla

#### *AUTOLOGINEN HPCT*

##### **Kiinteät kasvaimet**

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 150 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (6 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan 2–3 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg).

#### KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 250 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (14 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg).

#### *ALLOGEENINEN HPCT*

##### **Verisairaudet**

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

#### LEUKEMIA

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

#### TALASSEMIA

Suositusannos vaihtelee 200 mg:sta/m<sup>2</sup>/päivä (8 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

#### HOITON VASTAAMATON SYTOPENIA

Suositusannos on 125 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg).

#### PERINNÖLLISET SAIRAUDET

Suositusannos on 125 mg/m<sup>2</sup>/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

#### SIRPPISOLUANEMIA

Suositusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg).

#### Käyttövalmiiksi sekoittaminen

TEPADINA on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml steriiliä injektioneisiin käytettävää vettä. Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä aseptisesti 10 ml steriiliä injektioihin käytettävää vettä ruiskuun.

Injektoi ruiskussa oleva vesi injektiopulloon kumitulpan läpi.

Poista ruisku ja neula, ja sekoita liuos käsin kääntämällä injektiopulloa useamman kerran ylösalaisin.

Vain värittömiä liuoksia, joissa ei ole minkäänlaisia hiukkasia, saa käyttää. Valmiiksi sekoitetut injektioneestet saattavat värjäytyä, mutta niitä voidaan edelleenkin käyttää.

#### Laimennus infuusiopussissa

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on hypotonista, ja se pitää laimentaa ennen potilaalle antamista 500 millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml) (1 000 millilitralla, jos annos on suurempi kuin 500 mg) tai sopivalla määrällä 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, jotta TEPADINAn lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml.

#### Annostelu

TEPADINA-infuusioliuos tulee tarkistaa silmämääräisesti koostumuksen suhteen ennen käyttämistä. Nesteet, joissa on sakkaa, on hävitettävä.

Infuusioneste on annettava potilaalle käyttämällä infuusiovälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin. Suodatus ei heikennä nesteen vaikutusta.

TEPADINA on annettava aseptisesti 2–4 tuntia kestävässä infuusiona huoneenlämmössä (n. 25 °C) ja normaaleissa valaistusolosuhteissa.

Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen kestopatruuna on huuhdeltava noin viidellä millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml).

#### Hävittäminen

TEPADINA-liuos on kertakäyttöistä.

Käyttämättä jäänyt valmiste tai siitä peräisin oleva jätemateriaali tulee hävittää paikallisten määräysten mukaisesti.