

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Un flaconcino di polvere contiene 15 mg di tiotepa.
Dopo la ricostituzione con 1,5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tiotepa (10 mg/mL).

TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Un flaconcino di polvere contiene 100 mg di tiotepa.
Dopo la ricostituzione con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tiotepa (10 mg/mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Polvere cristallina bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TEPADINA è indicata, in associazione con altri medicinali chemioterapici:

- con o senza irradiazione corporea totale (*total body irradiation*, TBI), come regime di condizionamento precedente al trapianto allogenico o autologo di cellule emopoietiche progenitrici (*haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) in pazienti adulti e pediatrici con patologie ematologiche;
- quando la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di HPCT è adeguata al trattamento di tumori solidi in pazienti adulti e pediatrici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di TEPADINA dev'essere supervisionata da un medico esperto nel regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Posologia

TEPADINA è somministrata a dosaggi diversi, in associazione con altri medicinali chemioterapici, prima dell'HPCT in pazienti con patologie ematologiche o tumori solidi.

La posologia indicata di TEPADINA, nei pazienti adulti e pediatrici, dipende dal tipo di HPCT (autologo o allogenico) e dalla patologia.

Adulti

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 2 fino a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA MAMMARIO

La dose raccomandata varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 3 a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 3 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA OVARICO

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 500 mg/m² (13,51 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI A CELLULE GERMINALI

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata nel linfoma è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLA

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 185 mg/m² (5 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazione pediatrica

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 150 mg/m²/giorno (6 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata varia da 200 mg/m²/giorno (8 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CITOPENIA REFRATTARIA

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MALATTIE GENETICHE

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

ANEMIA DREPANOCITICA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è stato effettuato alcuno studio su pazienti con compromissione renale. A causa della ridotta escrezione urinaria di tiotepa e dei suoi metaboliti, non si consiglia di modificare il dosaggio nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale. Si raccomanda comunque cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Tiotepa non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Poiché tiotepa viene principalmente metabolizzato attraverso il fegato, si raccomanda cautela al momento di usare tiotepa in pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, in particolare in quelli con insufficienza severa. Non si consiglia di modificare il dosaggio nel caso di alterazioni transitorie dei parametri epatici (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

La somministrazione di tiotepa non è stata specificamente studiata nei pazienti anziani. Negli studi clinici, tuttavia, a pazienti di età superiore ai 65 anni è stata somministrata la stessa dose cumulativa degli altri pazienti. Non è stato ritenuto necessario modificare il dosaggio.

Modo di somministrazione

TEPADINA dev'essere somministrata da un operatore sanitario qualificato esclusivamente per infusione endovenosa della durata di 2-4 ore attraverso un catetere venoso centrale.

Ogni flaconcino dev'essere ricostituito con 1,5 mL (TEPADINA 15 mg) o 10 mL (TEPADINA 100 mg) di acqua per preparazioni iniettabili. Il volume totale da somministrare, contenuto nei flaconcini ricostituiti, dev'essere ulteriormente diluito in 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni prima della somministrazione (1 000 mL se la dose è maggiore di 500 mg). Nei bambini, se la dose è inferiore a 250 mg, dev'essere utilizzato un volume appropriato di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni al fine di ottenere una concentrazione finale di TEPADINA tra 0,5 e 1 mg/mL. Per le istruzioni sulla ricostituzione e successiva diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale con le membrane della mucosa si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Uso concomitante con il vaccino contro la febbre gialla e con vaccini a virus vivi o vaccini batterici (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'effetto del trattamento con tiotepa al dosaggio e secondo la posologia consigliati è una profonda mielosoppressione osservabile in tutti i pazienti. Potrebbero quindi svilupparsi severa granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o una combinazione delle stesse. Durante il trattamento e fino al recupero, deve essere monitorata frequentemente la conta completa delle cellule ematiche, inclusi la conta leucocitaria differenziale e i conteggi piastrinici. Effettuare la terapia di supporto (piastrine e ed eritrociti) e utilizzare fattori di crescita come il fattore stimolante le colonie dei granulociti (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) secondo le indicazioni mediche. Si raccomanda di effettuare giornalmente il conteggio dei leucociti e delle piastrine durante la terapia con tiotepa e dopo il trapianto per almeno 30 giorni.

Deve essere considerato l'impiego profilattico o empirico di anti-infettivi (batterici, micotici, virali) per la prevenzione e il trattamento delle infezioni durante il periodo neutropenico.

Tiotepa non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. Poiché tiotepa è metabolizzato soprattutto attraverso il fegato, si raccomanda particolare attenzione nel trattamento con tiotepa in pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, soprattutto in quelli con insufficienza severa. Nel trattamento di questi pazienti si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli sierici delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina nei giorni successivi al trapianto, per rilevare precocemente un'epatotossicità.

I pazienti sottoposti precedentemente a radioterapia, superiore o pari a tre cicli di chemioterapia, o a un precedente trapianto di cellule progenitrici, potrebbero presentare un fattore di rischio maggiore di sindromi veno-occlusive epatiche (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di malattia cardiaca, e di monitorare regolarmente la funzionalità cardiaca nei pazienti trattati con tiotepa.

Durante la terapia con tiotepa, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di patologie renali ed è opportuno considerare un monitoraggio periodico della funzionalità renale.

Tiotepa potrebbe indurre tossicità polmonare, che può essere additiva agli effetti prodotti da altri agenti citotossici (busulfan, fludarabina e ciclofosfamide) (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti trattati in precedenza con irradiazione cerebrale o cranio spinale sono a rischio di gravi reazioni tossiche (per es. encefalopatia).

Il paziente deve essere informato dell'aumentato rischio di induzione di un secondo tumore maligno provocato dall'uso di tiotepa, noto carcinogeno per l'uomo.

L'uso concomitante con vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per i vaccini contro la febbre gialla), fenitoina e fosfenitoina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamide se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. TEPADINA dev'essere somministrata dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamide (vedere paragrafo 4.5).

Durante l'uso concomitante di tiotepa e degli inibitori di CYP2B6 oppure CYP3A4, è necessario effettuare un accurato monitoraggio clinico dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti uomini di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia, e di non procreare durante il trattamento e nell'anno successivo alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Specifiche interazioni con tiotepa

I vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Tiotepa sembra essere metabolizzato attraverso CYP2B6 e CYP3A4. La somministrazione in concomitanza a inibitori di CYP2B6 (per esempio clopidogrel e ticlopidina) oppure CYP3A4 (per esempio antimicotici azolici, macrolidi come l'eritromicina, la claritromicina, la telitromicina e gli inibitori della proteasi) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di tiotepa e potenzialmente ridurre le concentrazioni del metabolita attivo TEPA. La somministrazione in concomitanza a induttori del citocromo P450 (come la rifampicina, la carbamazepina e il fenobarbital) può aumentare il metabolismo di tiotepa producendo un incremento delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo. Quindi è necessario un attento monitoraggio clinico dei pazienti durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Tiotepa è un debole inibitore di CYP2B6 e quindi potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso CYP2B6, come l'ifosfamide, il tamoxifen, il bupropione, l'efavirenz e la ciclofosfamide. CYP2B6 catalizza la conversione metabolica della ciclofosfamide nella sua forma attiva 4-idrossiciclofosfamide (4-OHCP) e la somministrazione in concomitanza a tiotepa potrebbe quindi ridurre le concentrazioni della 4-OHCP attiva. E' perciò necessario svolgere un monitoraggio clinico durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Controindicazioni sull'uso concomitante

Vaccino contro la febbre gialla: rischio di malattia generalizzata ad esito fatale indotta da vaccino.

Più in generale, i vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Impiego concomitante controindicato

Vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per il vaccino contro la febbre gialla): rischio di malattia sistemica, potenzialmente fatale. Il rischio è più alto nei pazienti già immunocompromessi a causa della malattia di base.

In alternativa usare un vaccino inattivato ove disponibile (poliomielite).

Fenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni dovuto ad un minor assorbimento gastrointestinale della fenitoina indotto da medicinali citotossici oppure rischio di potenziamento della tossicità e di perdita di efficacia dei medicinali citotossici a causa del maggiore metabolismo epatico indotto dalla fenitoina.

Impiego concomitante da valutare

Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di malattia linfoproliferativa.

Gli agenti chemioterapici alchilanti, tiotepa compreso, inibiscono le pseudocolinesterasi plasmatiche del 35%-70%. L'azione della succinilcolina può essere prolungata da 5 a 15 minuti.

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamide se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. TEPADINA dev'essere somministrata dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamide.

L'impiego concomitante di tiotepa e altri agenti mielosoppressori o mielotossici (cioè ciclofosfamide, melfalan, busulfan, fludarabina, treosulfan) può potenziare il rischio di reazioni ematologiche avverse a causa della sovrapposizione dei profili di tossicità di questi medicinali.

Interazioni comuni a tutti gli agenti citotossici

Visto l'aumento del rischio di trombosi nei pazienti con malattie maligne, l'impiego di trattamenti anticoagulanti è piuttosto frequente. L'alta variabilità interindividuale dello stato di coagulazione nel corso di malattie maligne, e la potenziale interazione tra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale richiedono, se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti orali, un più frequente monitoraggio dell'INR (Rapporto internazionale normalizzato).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile /Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento; è necessario effettuare un test di gravidanza prima di cominciare il trattamento. I pazienti di sesso maschile non devono procreare durante il trattamento e nell'anno successivo all'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di tiotepa in gravidanza. Negli studi preclinici, come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa ha dimostrato di provocare letalità embriofetale e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, tiotepa è controindicato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se tiotepa sia secreto nel latte materno. A causa delle sue proprietà farmacologiche e della sua potenziale tossicità nei neonati/nei bambini allattati al seno, l'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento con tiotepa.

Fertilità

Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti di sesso maschile di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TEPADINA compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. E' probabile che alcune reazioni avverse di tiotepa come vertigini, cefalea e visione offuscata possano alterare tale capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di tiotepa è stata esaminata analizzando gli eventi avversi segnalati dai dati pubblicati in studi clinici. In questi studi, a un totale di 6 588 pazienti adulti e 902 pazienti pediatrici è stato somministrato tiotepa per il regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Sono state prese in considerazione gravi tossicità a livello ematologico, epatico e respiratorio come previste conseguenze del regime di condizionamento e del processo di trapianto. Queste comprendono infezioni e Graft Versus Host Disease (GVHD) che, pur non essendo strettamente correlate, sono state le cause principali di morbidità e mortalità, soprattutto nell'HPCT allogeneico.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nei vari regimi di condizionamento con tiotepa sono: infezioni, citopenia, GvHD acuta e GvHD cronica, patologie gastrointestinali, cistite emorragica e infiammazione delle mucose.

Leucoencefalopatia

In seguito a trattamento con tiotepa sono stati osservati casi di leucoencefalopatia sia nel paziente adulto che nel paziente pediatrico precedentemente sottoposto a multiple linee di chemioterapia, inclusi il metotressato e la radioterapia. Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Adulti

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti adulti in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Sensibilità alle infezioni aumentata Sepsi		Sindrome da shock tossico	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario	Malattia acuta del trapianto contro l'ospite Malattia cronica del trapianto contro l'ospite	Ipersensibilità		
Patologie endocrine		Ipopituitarismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Appetito ridotto Iperglicemia			
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale Alterazioni dello stato mentale	Ansia	Delirio Nervosismo Allucinazione Agitazione	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea Visione offuscata Encefalopatia Convulsione Parestesia	Aneurisma intracranico Disturbo extrapiramidale Disturbo cognitivo Emorragia cerebrale		Leucoencefalopatia
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Cataratta		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso Ototossicità Tinnito			
Patologie cardiache	Aritmia	Tachicardia Insufficienza cardiaca	Cardiomiopatia Miocardite	
Patologie vascolari	Linfedema Ipertensione	Emorragia Embolia		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sindrome della polmonite idiopatica Epistassi	Edema polmonare Tosse Polmonite	Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Esofagite Vomito Diarrea Dispepsia Dolore addominale Enterite Colite	Stipsi Perforazione gastrointestinale Ileo	Ulcera gastrointestinale	
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica Epatomegalia Ittero			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito Alopecia	Eritema	Disturbo della pigmentazione Psoriasi eritrodermica	Gravi reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale Mialgia Artralgia			
Patologie renali e urinarie	Cistite emorragica	Disuria Oliguria		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
		Insufficienza renale Cistite Ematuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Azoospermia Amenorrea Emorragia vaginale	Sintomi di menopausa Infertilità femminile Infertilità maschile		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Astenia Brividi Edema generalizzato Infiammazione in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Infiammazione della mucosa	Insufficienza multi-organo Dolore		
Esami diagnostici	Peso aumentato Bilirubina ematica aumentata Transaminasi aumentate Amilasi ematica aumentata	Creatinina ematica aumentata Urea ematica aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Aspartato aminottransferasi aumentata		

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti pediatrici in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Sensibilità alle infezioni aumentata Sepsi	Porpora trombocitopenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario	Malattia acuta del trapianto contro l'ospite Malattia cronica del trapianto contro l'ospite		
Patologie endocrine	Ipopituitarismo Ipogonadismo Ipotiroidismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici	Alterazioni dello stato mentale	Disturbo mentale dovuto a condizione medica generale	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Encefalopatia Convulsione Emorragia cerebrale Compromissione della memoria Paresi	Atassia	Leucoencefalopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso		
Patologie cardiache	Arresto cardiaco	Insufficienza cardiovascolare Insufficienza cardiaca	
Patologie vascolari	Emorragia	Iperensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite	Sindrome idiopatica di polmonite Emorragia polmonare Edema polmonare Epistassi Ipossia Arresto respiratorio	Iperensione arteriosa polmonare

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Vomito Diarrea Dolore addominale	Enterite Ostruzione intestinale	
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica	Insufficienza epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Eritema Desquamazione Disturbo della pigmentazione		Gravi reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Ritardo di crescita		
Patologie renali e urinarie	Disturbi della vescica	Insufficienza renale Cistite emorragica	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Infiammazione della mucosa Dolore Insufficienza multi-organo		
Esami diagnostici	Bilirubina ematica aumentata Transaminasi aumentate Creatinina ematica aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata	Urea ematica aumentata Elettroliti ematici anormali Rapporto del tempo di protrombina aumentato	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio con tiotepa. Le reazioni avverse più importanti attese in caso di sovradosaggio sono la mieloablazione e la pancitopenia.
Non esiste antidoto noto per tiotepa.

Effettuare un attento monitoraggio della situazione ematologica e adottare efficaci misure di supporto secondo le indicazioni mediche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici, sostanze alchilanti, codice ATC: L01AC01

Meccanismo d'azione

Tiotepa è un agente citotossico di tipo polifunzionale, correlato chimicamente e farmacologicamente alla mostarda azotata. L'azione radiomimetica del tiotepa si esplica molto verosimilmente attraverso il rilascio di radicali etileniminici i quali, analogamente a quanto si osserva con la radioterapia, provocano la rottura dei legami del DNA, per esempio, mediante alchilazione della guanina in posizione N-7, con separazione della base purinica dallo zucchero e liberazione di guanine alchilate.

Efficacia e sicurezza clinica

Il regime di condizionamento deve assicurare la citoreduzione e teoricamente l'eradicazione della malattia. L'ablazione del midollo rappresenta la tossicità limitante la dose di tiotepa, consentendo una significativa intensificazione del dosaggio con l'infusione nell'HPCT autologo. Nell'HPCT allogenico, il regime di condizionamento dev'essere sufficientemente immunosoppressivo e mieloablattivo per evitare il rigetto del trapianto. Per le sue caratteristiche altamente mieloablattive, tiotepa potenzia l'immunosoppressione e la mieloablazione del ricevente, rafforzando così l'attecchimento; ciò compensa la perdita degli effetti GvL correlati a GvHD. In qualità di agente alchilante, tiotepa causa una maggiore inibizione della crescita di cellule tumorali *in vitro* con il minimo aumento nella concentrazione del medicinale. Per la sua mancanza di tossicità extramidollare, benché l'intensificazione del dosaggio superi le dosi mielotossiche, tiotepa viene usato da decenni in associazione con altri medicinali chemioterapici prima di HPCT autologhi e allogenici. Si riassumono i risultati degli studi clinici pubblicati a sostegno dell'efficacia di tiotepa:

HPCT autologo

Patologie ematologiche

Attecchimento: I regimi di condizionamento che comprendono tiotepa si sono dimostrati mieloablattivi.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): La percentuale di sopravvivenza libera da malattia stimata a cinque anni è stata del 43%, a conferma che i trattamenti condizionanti con tiotepa, in seguito a un HPCT autologo, sono strategie terapeutiche efficaci per trattare i pazienti con patologie ematologiche.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno pari al 60% o inferiori, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni dei regimi di condizionamento valutati, sono stati riscontrati anche tassi di recidiva inferiori al 60% dopo 5 anni.

Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 29% all'87% con un follow-up compreso tra i 22 e i 63 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM varianti dal 2,5% al 29%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 21% dopo 1 anno, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.

Tumori solidi

Attecchimento: I regimi di condizionamento con tiotepa si sono dimostrati mieloablattivi.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT autologo sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti con tumori solidi.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 60%, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva pari al 35% e al 45% rispettivamente dopo 5 anni e dopo 6 anni.

Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 30% all'87% con un follow-up compreso tra gli 11,7 e gli 87 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM varianti dallo 0% al 2%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 7,4% confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti con tumori solidi.

HPCT allogenico

Patologie ematologiche:

Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto (92%-100%) in tutti i regimi di condizionamento e si è ritenuto che esso si sia verificato nei tempi previsti. Si può quindi concludere che i regimi di condizionamento con tiotepa sono mieloablattivi.

GvHD (Malattia del trapianto contro l'ospite): tutti i regimi di condizionamento valutati hanno assicurato una bassa incidenza di GvHD acuta, grado III-IV (dal 4% al 24%).

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno e fino a 5 anni confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti affetti da patologie ematologiche.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 40% (che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia). In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva inferiori al 40% dopo 5 anni e 10 anni.

Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 31% all'81% con un follow-up compreso fra i 7,3 e i 120 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori bassi, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.

Popolazione pediatrica

HPCT autologo

Tumori solidi

Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto in tutti i regimi di condizionamento con tiotepa.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Con un follow-up compreso da 36 a 57 mesi, la DFS variava dal 46% al 70% negli studi riportati. Dal momento che tutti i pazienti sono stati trattati per tumori solidi ad alto rischio, i risultati della DFS confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito ad HPCT autologo costituiscono strategie terapeutiche efficaci per trattare pazienti pediatriche con tumori solidi.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento riscontrati con tiotepa, i tassi di recidiva dopo 12-57 mesi variavano dal 33% al 57%. Dal momento che tutti i pazienti soffrono di tumori solidi a prognosi sfavorevole o in recidiva, questi tassi sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa.

Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 17% all'84% con un follow-up compreso tra 12,3 e 99,6 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 26,7%. I valori di TRM oscillavano tra lo 0% e il 18%, a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti pediatriche con tumori solidi.

HPCT allogenico

Patologie ematologiche

Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto con tutti i regimi di condizionamento con tiotepa valutati, con un tasso di successo pari al 96% - 100%. Il recupero ematologico avviene nei tempi previsti.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Sono state riportate percentuali del 40% - 75% con follow-up

superiore a 1 anno. I risultati relativi alla DFS confermano che il regime di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico rappresenta una strategia terapeutica efficace per trattare pazienti pediatrici affetti da patologie ematologiche.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, i tassi di recidiva variavano dal 15% al 44%. Questi dati sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa in tutte le patologie ematologiche.

Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 50% al 100% con un follow-up compreso tra 9,4 e 121 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 2,5%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 30% a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti pediatrici affetti da patologie ematologiche .

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tiotepa è assorbito dal tratto gastrointestinale in modo incerto: l'instabilità acida impedisce la somministrazione orale di tiotepa.

Distribuzione

Tiotepa è un composto altamente lipofilo. Dopo la somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche del principio attivo seguono un modello a due compartimenti con una rapida fase di distribuzione. Tiotepa è caratterizzata da un alto volume di distribuzione che, secondo i dati riscontrati, varia da 40,8 L/m² a 75 L/m², che indica la distribuzione nell'acqua totale corporea. Il volume di distribuzione apparente di tiotepa sembra indipendente dalla dose somministrata. La frazione non legata alle proteine plasmatiche è pari al 70-90%; è stato riscontrato un legame non significativo di tiotepa alle gammaglobuline e un minimo legame albuminico (10-30%).

In seguito alla somministrazione endovenosa, l'esposizione del medicinale nel LCR è quasi equivalente a quella ottenuta nel plasma; il rapporto medio delle AUC LCR/plasma per tiotepa è 0,93. Le concentrazioni LCR e plasmatiche di TEPA, il principale metabolita attivo di tiotepa, superano le concentrazioni del tiotepa stesso.

Biotrasformazione

Tiotepa è soggetto a un metabolismo epatico rapido e ampio e, entro un'ora dall'infusione, è stato possibile individuare i metaboliti nelle urine. I metaboliti sono agenti alchilanti attivi ma il ruolo che svolgono nell'attività antitumorale di tiotepa rimane da chiarire. Tiotepa è soggetto a desolfurazione ossidativa attraverso le famiglie isoenzimatiche CYP2B e CYP3A del citocromo P450 fino al principale metabolita attivo TEPA (trietilenefosforamide). La quantità totale escreta di tiotepa e dei suoi metaboliti identificati rappresenta il 54-100% dell'attività alchilante totale, a dimostrazione della presenza di altri metaboliti alchilanti. Durante la conversione dei GSH-coniugati in N-acetilcisteina coniugati, si formano GSH-, cisteinilglicina- e cisteina- coniugati. Questi metaboliti non si trovano nell'urina e, se si formano, sono probabilmente escreti nella bile o come metaboliti intermedi rapidamente convertiti in tiotepa mercapturato.

Eliminazione

La clearance totale di tiotepa variava da 11,4 a 23,2 L/h/m². L'emivita di eliminazione variava da 1,5 a 4,1 ore. I metaboliti identificati TEPA, monoclorotepa e tiotepa mercapturato vengono tutti escreti nell'urina. L'escrezione urinaria di tiotepa e TEPA è quasi completa dopo 6 e 8 ore rispettivamente. Il recupero urinario medio di tiotepa e dei suoi metaboliti è dello 0,5% per il medicinale inalterato e monoclorotepa, e dell'11% per TEPA e il tiotepa mercapturato.

Linearità/Non linearità

Non vi sono chiare prove di saturazione dei meccanismi di clearance metabolica ad alti dosi di tiotepa.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tiotepa ad alte dosi nei bambini di età compresa fra i 2 e i 12 anni di età non sembra variare rispetto a quella riportata nei bambini a cui vengono somministrati 75 mg/m² o negli adulti a cui si somministrano simili dosaggi.

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sull'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica sul metabolismo e l'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi convenzionali di tossicità acuta e per dosi ripetute.

E' stata dimostrata la genotossicità di tiotepa *in vitro* e *in vivo*, e la sua carcinogenicità nei topi e nei ratti.

E' stato inoltre dimostrato che tiotepa compromette la fertilità e interferisce con la spermatogenesi nei topi maschi, e compromette la funzione ovarica nei topi femmina. È teratogeno nei topi e nei ratti, e letale per il feto nei conigli. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi inferiori rispetto a quelli impiegati negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

TEPADINA è instabile in ambiente acido.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino non aperto

30 mesi.

TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dopo la ricostituzione

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimica e fisica in uso di TEPADINA è stata dimostrata per 80 ore se conservato a 2 °C -8 °C.

Dopo la diluizione

Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica in uso di TEPADINA è stata dimostrata fino a 48 ore se conservato a 2 °C -8 °C e fino a 6 ore se conservato a 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto dev'essere usato immediatamente dopo la diluizione. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare i valori sopra riportati,

purché la diluizione sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino non aperto

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

Dopo la ricostituzione e la diluizione

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro chiaro, tipo I, con tappo in gomma (clorobutilica), contenente 15 mg di tiotepa.
Confezione da 1 flaconcino.

TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro chiaro, tipo I, con tappo in gomma (butilica o clorobutilica), contenente 100 mg di tiotepa.
Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di TEPADINA

Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire le procedure appropriate. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, e preferibilmente l'impiego di una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale.

Come per altri composti citotossici, è necessario prestare estrema attenzione nella manipolazione e preparazione delle soluzioni di TEPADINA, per evitare il contatto accidentale con la pelle o con le membrane della mucosa. Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale di tiotepa con le membrane della mucosa, si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua.

Ricostituzione di TEPADINA 15 mg

TEPADINA deve essere ricostituita con 1,5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili.
Usando una siringa con ago già montato, aspirare 1,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili con manovre asettiche.

Iniettare il contenuto della siringa nel flaconcino attraverso il tappo di gomma.
Rimuovere la siringa e l'ago e miscelare manualmente con inversioni ripetute.
Usare esclusivamente soluzioni incolori, prive di materiale particellare. Le soluzioni ricostituite possono mostrare occasionalmente opalescenza; dette soluzioni possono comunque essere somministrate.

Ricostituzione di TEPADINA 100 mg

TEPADINA deve essere ricostituita con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili.
Usando una siringa con ago già montato, aspirare 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili con manovre asettiche.
Iniettare il contenuto della siringa nel flaconcino attraverso il tappo di gomma.
Rimuovere la siringa e l'ago e miscelare manualmente con inversioni ripetute.

Usare esclusivamente soluzioni incolori, prive di materiale particellare. Le soluzioni ricostituite possono mostrare occasionalmente opalescenza; queste soluzioni possono comunque essere somministrate.

Ulteriore diluizione nella sacca per infusione

La soluzione ricostituita è ipotonica e deve essere ulteriormente diluita prima della somministrazione in 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni (1 000 mL se la dose è maggiore di 500 mg) o in un volume appropriato di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni al fine di ottenere una concentrazione finale di TEPADINA tra 0,5 e 1 mg/mL.

Somministrazione

La soluzione per infusione di TEPADINA deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di materiale particellare previamente alla somministrazione. Le soluzioni contenenti precipitato devono essere scartate.

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni.

La soluzione per infusione deve essere somministrata ai pazienti mediante un set di infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm. Il filtraggio non altera il potere della soluzione.

Smaltimento

TEPADINA è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010
Data del rinnovo più recente: 17 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 200 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

TEPADINA 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TEPADINA 200 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Una sacca contiene 200 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

Eccipiente con effetti noti

Quando ricostituita, ogni sacca contiene 709 mg (30,8 mmol) di sodio.

TEPADINA 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Una sacca contiene 400 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

Eccipiente con effetti noti

Quando ricostituita, ogni sacca contiene 1 418 mg (61,6 mmol) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Polvere: polvere bianca.

Solvente: soluzione limpida, praticamente priva di materiale particellare visibile, pH 4,5-7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TEPADINA è indicata, in associazione con altri medicinali chemioterapici:

- con o senza irradiazione corporea totale (*total body irradiation*, TBI), come regime di condizionamento precedente al trapianto allogenico o autologo di cellule emopoietiche progenitrici (*haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) in pazienti adulti e pediatrici con patologie ematologiche;
- quando la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di HPCT è adeguata al trattamento di tumori solidi in pazienti adulti e pediatrici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di TEPADINA dev'essere supervisionata da un medico esperto nel regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Posologia

TEPADINA è somministrata a dosaggi diversi, in associazione con altri medicinali chemioterapici, prima dell'HPCT in pazienti con patologie ematologiche o tumori solidi.

La posologia indicata di TEPADINA, nei pazienti adulti e pediatrici, dipende dal tipo di HPCT (autologo o allogenico) e dalla patologia.

Adulti

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 2 fino a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA MAMMARIO

La dose raccomandata varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 3 a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 3 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA OVARICO

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 500 mg/m² (13,51 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI A CELLULE GERMINALI

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata nel linfoma è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 185 mg/m² (5 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazione pediatrica

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 150 mg/m²/giorno (6 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata varia da 200 mg/m²/giorno (8 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CITOPENIA REFRATTARIA

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MALATTIE GENETICHE

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

ANEMIA DREPANOCITICA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è stato effettuato alcuno studio su pazienti con compromissione renale. A causa della ridotta escrezione urinaria di tiotepa e dei suoi metaboliti, non si consiglia di modificare il dosaggio nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale. Si raccomanda comunque cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Tiotepa non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Poiché tiotepa viene principalmente metabolizzato attraverso il fegato, si raccomanda cautela al momento di usare tiotepa in pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, in particolare in quelli con compromissione severa. Non si consiglia di modificare il dosaggio nel caso di alterazioni transitorie dei parametri epatici (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

La somministrazione di tiotepa non è stata specificamente studiata nei pazienti anziani. Negli studi clinici, tuttavia, a pazienti di età superiore ai 65 anni è stata somministrata la stessa dose cumulativa degli altri pazienti. Non è stato ritenuto necessario modificare il dosaggio.

Modo di somministrazione

TEPADINA è solo per uso endovenoso. Dev'essere somministrata da un operatore sanitario qualificato esclusivamente per infusione endovenosa della durata di 2-4 ore attraverso un catetere venoso centrale.

La sacca deve essere rimossa dall'involucro di alluminio solo immediatamente prima dell'uso.

TEPADINA 200 mg

Se necessario, deve essere eseguito un aggiustamento della dose di TEPADINA in base all'applicazione specifica.

Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia superiore a 200 mg ma inferiore ad un multiplo di tale valore, l'utilizzatore deve aggiungere i mg necessari dai flaconcini di TEPADINA usando la porta dedicata a TEPADINA 200 mg.

Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia inferiore a 200 mg, l'utilizzatore deve rimuovere i mg non necessari dalla soluzione da 1 mg/mL completamente ricostituita o deve impostare una pompa da infusione con la quantità in mL di medicinale da somministrare.

TEPADINA 400 mg

Se necessario, deve essere eseguito un aggiustamento della dose di TEPADINA in base all'applicazione specifica.

Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia superiore a 400 mg ma inferiore ad un multiplo di tale valore, l'utilizzatore deve aggiungere i mg necessari dai flaconcini di TEPADINA usando la porta dedicata a TEPADINA 400 mg.

Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia inferiore a 400 mg, l'utilizzatore deve rimuovere i mg non necessari dalla soluzione da 1 mg/mL completamente ricostituita o deve impostare una pompa da infusione con la quantità in mL di medicinale da somministrare.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e successiva diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale con le membrane della mucosa si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Uso concomitante con il vaccino contro la febbre gialla e con vaccini a virus vivi o vaccini batterici (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'effetto del trattamento con tiotepa al dosaggio e secondo la posologia consigliati è una profonda mielosoppressione osservabile in tutti i pazienti. Potrebbero quindi svilupparsi severa granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o una combinazione delle stesse. Durante il trattamento e fino al recupero, deve essere monitorata frequentemente la conta completa delle cellule ematiche, inclusi la conta leucocitaria differenziale e i conteggi piastrinici. Effettuare la terapia di supporto (piastrine e ed eritrociti) e utilizzare fattori di crescita come il fattore stimolante le colonie dei granulociti (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) secondo le indicazioni mediche. Si raccomanda di effettuare giornalmente il conteggio dei leucociti e delle piastrine durante la terapia con tiotepa e dopo il trapianto per almeno 30 giorni.

Deve essere considerato l'impiego profilattico o empirico di anti-infettivi (batterici, micotici, virali) per la prevenzione e il trattamento delle infezioni durante il periodo neutropenico.

Tiotepa non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. Poiché tiotepa è metabolizzato soprattutto attraverso il fegato, si raccomanda particolare attenzione nel trattamento con tiotepa in pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, soprattutto in quelli con insufficienza severa. Nel trattamento di questi pazienti si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli sierici delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina nei giorni successivi al trapianto, per rilevare precocemente un'epatotossicità.

I pazienti sottoposti precedentemente a radioterapia, superiore o pari a tre cicli di chemioterapia, o a un precedente trapianto di cellule progenitrici, potrebbero presentare un fattore di rischio maggiore di sindromi veno-occlusive epatiche (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di malattia cardiaca, e di monitorare regolarmente la funzionalità cardiaca nei pazienti trattati con tiotepa.

Durante la terapia con tiotepa, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di patologie renali ed è opportuno considerare un monitoraggio periodico della funzionalità renale.

Tiotepa potrebbe indurre tossicità polmonare, che può essere additiva agli effetti prodotti da altri agenti citotossici (busulfan, fludarabina e ciclofosfamide) (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti trattati in precedenza con irradiazione cerebrale o cranio spinale sono a rischio di gravi reazioni tossiche (per es. encefalopatia).

Il paziente deve essere informato dell'aumentato rischio di induzione di un secondo tumore maligno provocato dall'uso di tiotepa, noto carcinogeno per l'uomo.

L'uso concomitante con vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per i vaccini contro la febbre gialla), fenitoina e fosfenitoina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamide se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. TEPADINA dev'essere somministrata dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamide (vedere paragrafo 4.5).

Durante l'uso concomitante di tiotepa e degli inibitori di CYP2B6 oppure CYP3A4, è necessario effettuare un accurato monitoraggio clinico dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti uomini di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia, e di non procreare durante il trattamento e nell'anno successivo alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

TEPADINA 400 mg contiene 1 418 mg (61,6 mmol) di sodio per sacca, equivalente al 70,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS pari a 2 g di sodio per un adulto.

TEPADINA 200 mg contiene 709 mg (30,8 mmol) di sodio per sacca, equivalente al 35,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS pari a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Specifiche interazioni con tiotepa

I vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Tiotepa sembra essere metabolizzato attraverso CYP2B6 e CYP3A4. La somministrazione in concomitanza a inibitori di CYP2B6 (per esempio clopidogrel e ticlopidina) oppure CYP3A4 (per esempio antimicotici azolici, macrolidi come l'eritromicina, la claritromicina, la telitromicina e gli inibitori della proteasi) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di tiotepa e potenzialmente ridurre le concentrazioni del metabolita attivo TEPA. La somministrazione in concomitanza a induttori del citocromo P450 (come la rifampicina, la carbamazepina e il fenobarbital) può aumentare il metabolismo di tiotepa producendo un incremento delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo. Quindi è necessario un attento monitoraggio clinico dei pazienti durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Tiotepa è un debole inibitore di CYP2B6 e quindi potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso CYP2B6, come l'ifosfamide, il tamoxifen, il bupropione, l'efavirenz e la ciclofosfamide. CYP2B6 catalizza la conversione metabolica della ciclofosfamide nella sua forma attiva 4-idrossiciclofosfamide (4-OHCP) e la somministrazione in concomitanza a tiotepa potrebbe quindi ridurre le concentrazioni della 4-OHCP attiva. E' perciò necessario svolgere un monitoraggio clinico durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Controindicazioni sull'uso concomitante

Vaccino contro la febbre gialla: rischio di malattia generalizzata ad esito fatale indotta da vaccino.

Più in generale, i vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Impiego concomitante controindicato

Vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per il vaccino contro la febbre gialla): rischio di malattia sistemica, potenzialmente fatale. Il rischio è più alto nei pazienti già immunocompromessi a causa della malattia di base.

In alternativa usare un vaccino inattivato ove disponibile (poliomielite).

Fenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni dovuto ad un minor assorbimento gastrointestinale della fenitoina indotto da medicinali citotossici oppure rischio di potenziamento della tossicità e di perdita di efficacia dei medicinali citotossici a causa del maggiore metabolismo epatico indotto dalla fenitoina.

Impiego concomitante da valutare

Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di malattia linfoproliferativa.

Gli agenti chemioterapici alchilanti, tiotepa compreso, inibiscono le pseudocolinesterasi plasmatiche del 35%-70%. L'azione della succinilcolina può essere prolungata da 5 a 15 minuti.

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamida se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. TEPADINA dev'essere somministrata dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamida.

L'impiego concomitante di tiotepa e altri agenti mielosoppressori o mielotossici (cioè ciclofosfamida, melfalan, busulfan, fludarabina, treosulfan) può potenziare il rischio di reazioni ematologiche avverse a causa della sovrapposizione dei profili di tossicità di questi medicinali.

Interazioni comuni a tutti gli agenti citotossici

Visto l'aumento del rischio di trombosi nei pazienti con malattie maligne, l'impiego di trattamenti anticoagulanti è piuttosto frequente. L'alta variabilità interindividuale dello stato di coagulazione nel corso di malattie maligne, e la potenziale interazione tra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale richiedono, se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti orali, un più frequente monitoraggio dell'INR (Rapporto internazionale normalizzato).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile /Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento; è necessario effettuare un test di gravidanza prima di cominciare il trattamento. I pazienti di sesso maschile non devono procreare durante il trattamento e nell'anno successivo all'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di tiotepa in gravidanza. Negli studi preclinici, come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa ha dimostrato di provocare letalità embriofetale e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, tiotepa è controindicato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se tiotepa sia secreto nel latte materno. A causa delle sue proprietà farmacologiche e della sua potenziale tossicità nei neonati/nei bambini allattati al seno, l'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento con tiotepa.

Fertilità

Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti di sesso maschile di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TEPADINA compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. E'probabile che alcune reazioni avverse di tiotepa come vertigini, cefalea e visione offuscata possano alterare tale capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di tiotepa è stata esaminata analizzando gli eventi avversi segnalati dai dati pubblicati in studi clinici. In questi studi, a un totale di 6 588 pazienti adulti e 902 pazienti pediatrici è stato somministrato tiotepa per il regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Sono state prese in considerazione gravi tossicità a livello ematologico, epatico e respiratorio come previste conseguenze del regime di condizionamento e del processo di trapianto. Queste comprendono infezioni e Graft Versus Host Disease (GVHD) che, pur non essendo strettamente correlate, sono state le cause principali di morbidità e mortalità, soprattutto nell'HPCT allogenico.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nei vari regimi di condizionamento con tiotepa sono: infezioni, citopenia, GvHD acuta e GvHD cronica, patologie gastrointestinali, cistite emorragica e infiammazione delle mucose.

Leucoencefalopatia

In seguito a trattamento con tiotepa sono stati osservati casi di leucoencefalopatia sia nel paziente adulto che nel paziente pediatrico precedentemente sottoposto a multiple linee di chemioterapia, inclusi il metotressato e la radioterapia. Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Adulti

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti adulti in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Sensibilità alle infezioni aumentata Sepsi		Sindrome da shock tossico	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario	Malattia acuta del trapianto contro l'ospite Malattia cronica del trapianto contro l'ospite	Ipersensibilità		
Patologie endocrine		Ipopituitarismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Appetito ridotto Iperglicemia			
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale Alterazioni dello stato mentale	Ansia	Delirio Nervosismo Allucinazione Agitazione	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea Visione offuscata Encefalopatia Convulsione Parestesia	Aneurisma intracranico Disturbo extrapiramidale Disturbo cognitivo Emorragia cerebrale		Leucoencefalopatia
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Cataratta		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso Ototossicità Tinnito			
Patologie cardiache	Aritmia	Tachicardia Insufficienza cardiaca	Cardiomiopatia Miocardite	
Patologie vascolari	Linfedema Ipertensione	Emorragia Embolia		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sindrome della polmonite idiopatica Epistassi	Edema polmonare Tosse Polmonite	Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Esofagite Vomito Diarrea Dispepsia	Stipsi Perforazione gastrointestinale Ileo	Ulcera gastrointestinale	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
	Dolore addominale Enterite Colite			
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica Epatomegalia Ittero			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito Alopecia	Eritema	Disturbo della pigmentazione Psoriasi eritrodermica	Gravi reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale Mialgia Artralgia			
Patologie renali e urinarie	Cistite emorragica	Disuria Oliguria Insufficienza renale Cistite Ematuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Azoospermia Amenorrea Emorragia vaginale	Sintomi di menopausa Infertilità femminile Infertilità maschile		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Astenia Brividi Edema generalizzato Infiammazione in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Infiammazione della mucosa	Insufficienza multi-organo Dolore		
Esami diagnostici	Peso aumentato Bilirubina ematica aumentata Transaminasi aumentate Amilasi ematica aumentata	Creatinina ematica aumentata Urea ematica aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
		Fosfatasi alcalina ematica aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata		

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti pediatrici in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Sensibilità alle infezioni aumentata Sepsi	Porpora trombocitopenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario	Malattia acuta del trapianto contro l'ospite Malattia cronica del trapianto contro l'ospite		
Patologie endocrine	Ipopituitarismo Ipogonadismo Ipotiroidismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici	Alterazioni dello stato mentale	Disturbo mentale dovuto alla condizione medica generale	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Encefalopatia Convulsione	Atassia	Leucoencefalopatia

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
	Emorragia cerebrale Compromissione della memoria Paresi		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso		
Patologie cardiache	Arresto cardiaco	Insufficienza cardiovascolare Insufficienza cardiaca	
Patologie vascolari	Emorragia	Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite	Sindrome idiopatica di polmonite Emorragia polmonare Edema polmonare Epistassi Ipossia Arresto respiratorio	Ipertensione arteriosa polmonare
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Vomito Diarrea Dolore addominale	Enterite Ostruzione intestinale	
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica	Insufficienza epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Eritema Desquamazione Disturbo della pigmentazione		Gravi reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Ritardo di crescita		
Patologie renali e urinarie	Disturbi della vescica	Insufficienza renale Cistite emorragica	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Infiammazione della mucosa Dolore Insufficienza multi-organo		
Esami diagnostici	Bilirubina ematica aumentata	Urea ematica aumentata	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
	Transaminasi aumentate Creatinina ematica aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata	Elettroliti ematici anomali Rapporto del tempo di protrombina aumentato	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio con tiotepa. Le reazioni avverse più importanti attese in caso di sovradosaggio sono la mieloablazione e la pancitopenia.

Non esiste antidoto noto per tiotepa.

Effettuare un attento monitoraggio della situazione ematologica e adottare efficaci misure di supporto secondo le indicazioni mediche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici, sostanze alchilanti, codice ATC: L01AC01

Meccanismo d'azione

Tiotepa è un agente citotossico di tipo polifunzionale, correlato chimicamente e farmacologicamente alla mostarda azotata. L'azione radiomimetica del tiotepa si esplica molto verosimilmente attraverso il rilascio di radicali etileniminici i quali, analogamente a quanto si osserva con la radioterapia, provocano la rottura dei legami del DNA, per esempio, mediante alchilazione della guanina in posizione N-7, con separazione della base purinica dallo zucchero e liberazione di guanine alchilate.

Efficacia e sicurezza clinica

Il regime di condizionamento deve assicurare la citoriduzione e teoricamente l'eradicazione della malattia. L'ablazione del midollo rappresenta la tossicità limitante la dose di tiotepa, consentendo una significativa intensificazione del dosaggio con l'infusione nell'HPCT autologo. Nell'HPCT alloigenico, il regime di condizionamento dev'essere sufficientemente immunosoppressivo e mieloablativo per evitare il rigetto del trapianto. Per le sue caratteristiche altamente mieloablativo, tiotepa potenzia l'immunosoppressione e la mieloablazione del ricevente, rafforzando così l'attecchimento; ciò compensa la perdita degli effetti GvL correlati a GvHD. In qualità di agente alchilante, tiotepa causa una maggiore inibizione della crescita di cellule tumorali *in vitro* con il minimo aumento nella concentrazione del medicinale. Per la sua mancanza di tossicità extramidollare, benché l'intensificazione del dosaggio superi le dosi mielotossiche, tiotepa viene usato da decenni in associazione con altri medicinali chemioterapici prima di HPCT autologhi e alloigenici. Si riassumono i risultati degli studi clinici pubblicati a sostegno dell'efficacia di tiotepa:

HPCT autologo

Patologie ematologiche

Attecchimento: I regimi di condizionamento che comprendono tiotepa si sono dimostrati mieloablativi.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): La percentuale di sopravvivenza libera da malattia stimata a cinque anni è stata del 43%, a conferma che i trattamenti condizionanti con tiotepa, in seguito a un HPCT autologo, sono strategie terapeutiche efficaci per trattare i pazienti con patologie ematologiche.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno pari al 60% o inferiori, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni dei regimi di condizionamento valutati, sono stati riscontrati anche tassi di recidiva inferiori al 60% dopo 5 anni.

Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 29% all'87% con un follow-up compreso tra i 22 e i 63 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM varianti dal 2,5% al 29%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 21% dopo 1 anno, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.

Tumori solidi

Attecchimento: I regimi di condizionamento con tiotepa si sono dimostrati mieloablativi.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT autologo sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti con tumori solidi.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 60%, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva pari al 35% e al 45% rispettivamente dopo 5 anni e dopo 6 anni.

Sopravvivenza globale: L'OS variava dal 30% all'87% con un follow-up compreso tra gli 11,7 e gli 87 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM varianti dallo 0% al 2%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 7,4% confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti con tumori solidi.

HPCT allogenico

Patologie ematologiche

Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto (92%-100%) in tutti i regimi di condizionamento e si è ritenuto che esso si sia verificato nei tempi previsti. Si può quindi concludere che i regimi di condizionamento con tiotepa sono mieloablativi.

GvHD (Malattia del trapianto contro l'ospite): tutti i regimi di condizionamento valutati hanno assicurato una bassa incidenza di GvHD acuta, grado III-IV (dal 4% al 24%).

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno e fino a 5 anni confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti affetti da patologie ematologiche.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 40% (che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia). In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva inferiori al 40% dopo 5 anni e 10 anni.

Sopravvivenza globale: L'OS variava dal 31% all'81% con un follow-up compreso fra i 7,3 e i 120 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori bassi, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.

Popolazione pediatrica

HPCT autologo

Tumori solidi

Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto in tutti i regimi di condizionamento con tiotepa.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Con un follow-up compreso da 36 a 57 mesi, la DFS variava

dal 46% al 70% negli studi riportati. Dal momento che tutti i pazienti sono stati trattati per tumori solidi ad alto rischio, i risultati della DFS confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito ad HPCT autologo costituiscono strategie terapeutiche efficaci per trattare pazienti pediatriche con tumori solidi.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento riscontrati con tiotepa, i tassi di recidiva dopo 12-57 mesi variavano dal 33% al 57%. Dal momento che tutti i pazienti soffrono di tumori solidi a prognosi sfavorevole o in recidiva, questi tassi sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa.

Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 17% all'84% con un follow-up compreso tra 12,3 e 99,6 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 26,7%. I valori di TRM oscillavano tra lo 0% e il 18%, a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti pediatriche con tumori solidi.

HPCT allogenico

Patologie ematologiche

Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto con tutti i regimi di condizionamento con tiotepa valutati, con un tasso di successo pari al 96% - 100%. Il recupero ematologico avviene nei tempi previsti.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Sono state riportate percentuali del 40% - 75% con follow-up superiore a 1 anno. I risultati relativi alla DFS confermano che il regime di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico rappresenta una strategia terapeutica efficace per trattare pazienti pediatriche affetti da patologie ematologiche.

Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, i tassi di recidiva variavano dal 15% al 44%. Questi dati sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa in tutte le patologie ematologiche.

Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 50% al 100% con un follow-up compreso tra 9,4 e 121 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 2,5%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 30% a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti pediatriche affetti da patologie ematologiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tiotepa è assorbito dal tratto gastrointestinale in modo incerto: l'instabilità acida impedisce la somministrazione orale di tiotepa.

Distribuzione

Tiotepa è un composto altamente lipofilo. Dopo la somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche del principio attivo seguono un modello a due compartimenti con una rapida fase di distribuzione. Tiotepa è caratterizzata da un alto volume di distribuzione che, secondo i dati riscontrati, varia da 40,8 L/m² a 75 L/m², che indica la distribuzione nell'acqua totale corporea. Il volume di distribuzione apparente di tiotepa sembra indipendente dalla dose somministrata. La frazione non legata alle proteine plasmatiche è pari al 70-90%; è stato riscontrato un legame non significativo di tiotepa alle gammaglobuline e un minimo legame albuminico (10-30%).

In seguito alla somministrazione endovenosa, l'esposizione del medicinale nel LCR è quasi equivalente a quella ottenuta nel plasma; il rapporto medio delle AUC LCR/plasma per tiotepa è 0,93. Le concentrazioni LCR e plasmatiche di TEPA, il principale metabolita attivo di tiotepa, superano le concentrazioni del tiotepa stesso.

Biotrasformazione

Tiotepa è soggetto a un metabolismo epatico rapido e ampio e, entro un'ora dall'infusione, è stato possibile individuare i metaboliti nelle urine. I metaboliti sono agenti alchilanti attivi ma il ruolo che svolgono nell'attività antitumorale di tiotepa rimane da chiarire. Tiotepa è soggetto a desolfurazione

ossidativa attraverso le famiglie isoenzimatiche CYP2B e CYP3A del citocromo P450 fino al principale metabolita attivo TEPA (trietilenefosforamide). La quantità totale escreta di tiotepa e dei suoi metaboliti identificati rappresenta il 54-100% dell'attività alchilante totale, a dimostrazione della presenza di altri metaboliti alchilanti. Durante la conversione dei GSH-coniugati in N-acetilcisteina coniugati, si formano GSH-, cisteinilglicina- e cisteina- coniugati. Questi metaboliti non si trovano nell'urina e, se si formano, sono probabilmente escreti nella bile o come metaboliti intermedi rapidamente convertiti in tiotepa mercapturato.

Eliminazione

La clearance totale di tiotepa variava da 11,4 a 23,2 L/h/m². L'emivita di eliminazione variava da 1,5 a 4,1 ore. I metaboliti identificati TEPA, monoclorotepa e tiotepa mercapturato vengono tutti escreti nell'urina. L'escrezione urinaria di tiotepa e TEPA è quasi completa dopo 6 e 8 ore rispettivamente. Il recupero urinario medio di tiotepa e dei suoi metaboliti è dello 0,5% per il medicinale inalterato e monoclorotepa, e dell'11% per TEPA e il tiotepa mercapturato.

Linearità/Non linearità

Non vi sono chiare prove di saturazione dei meccanismi di clearance metabolica ad alti dosi di tiotepa.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tiotepa ad alte dosi nei bambini di età compresa fra i 2 e i 12 anni di età non sembra variare rispetto a quella riportata nei bambini a cui vengono somministrati 75 mg/m² o negli adulti a cui si somministrano simili dosaggi.

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sull'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica sul metabolismo e l'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi convenzionali di tossicità acuta e per dosi ripetute.

E' stata dimostrata la genotossicità di tiotepa *in vitro* e *in vivo*, e la sua carcinogenicità nei topi e nei ratti.

E' stato inoltre dimostrato che tiotepa compromette la fertilità e interferisce con la spermatogenesi nei topi maschi, e compromette la funzione ovarica nei topi femmina. È teratogeno nei topi e nei ratti, e letale per il feto nei conigli. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi inferiori rispetto a quelli impiegati negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Non presenti.

Solvente

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

TEPADINA è instabile in ambiente acido.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Sacca inattivata

3 anni.

Dopo l'attivazione della sacca e la ricostituzione

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo l'attivazione e la ricostituzione.

La stabilità chimica e fisica del prodotto ricostituito nella sacca attivata è stata dimostrata fino a 168 ore ad una temperatura di 2 °C – 8 °C e fino a 56 ore ad una temperatura di 25 °C.

Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare i valori sopra riportati, purché la ricostituzione sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TEPADINA 200 mg

TEPADINA è fornito in una sacca dotata di due camere, una contenente 200 mg di polvere e l'altra contenente 200 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA è fornito in una sacca dotata di due camere, una contenente 400 mg di polvere e l'altra contenente 400 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

La sacca di TEPADINA 200 mg e 400 mg è fatta di un copolimero a blocchi costituito da un multistrato di poliolefine/stirene ed è assemblata con tre tubi dello stesso materiale poliolefine/stirene, dotati dei seguenti vari sistemi di chiusura:

- porta Twist off (polipropilene o elastomero termoplastico);
- connettore con tappo di chiusura composto da una chiusura luer lock (silicone/policarbonato) e tappo connettore (polipropilene);
- porta cieca in propilene, usata solo durante la fabbricazione (liofilizzazione), dotata di tappo in clorobutile per liofilizzazione e sigillata con un sigillo flip-off di alluminio.

Ogni sacca è confezionata in un involucro di alluminio.

Confezione da 1 sacca.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di TEPADINA

Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire le procedure appropriate. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, e preferibilmente l'impiego di una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale.

Come per altri composti citotossici, è necessario prestare estrema attenzione nella manipolazione e preparazione delle soluzioni di TEPADINA, per evitare il contatto accidentale con la pelle o con le membrane della mucosa. Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale di tiotepa con le membrane della mucosa, si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua.

Attivazione e ricostituzione

TEPADINA sacca deve essere ricostituito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). La soluzione finale ricostituita si ottiene dopo aver rotto il sigillo rimovibile della sacca a doppia camera ed averne miscelato i contenuti (polvere e solvente) fino alla completa dissoluzione della polvere.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa. Devono essere usate solo le soluzioni incolori, prive di materiale particellare.

Aggiustamento della dose calcolato in base alla posologia (paragrafo 4.2)

TEPADINA 200 mg

Per assicurare la dose da somministrare, può essere necessario un aggiustamento mediante rimozione o aggiunta di soluzione nel modo seguente:

- *rimozione (se la dose richiesta è inferiore a 200 mg)*
rimuovere un volume appropriato di soluzione ricostituita (1 mg/mL), in base a quanto necessario, con una siringa graduata usando la porta luer (Passaggio 5 delle Istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo) o impostare una pompa da infusione con la quantità in mL di medicinale da somministrare;
- *aggiunta (se la dose richiesta è maggiore di 200 mg)*
il volume appropriato di soluzione ricostituita prelevato dai flaconcini di TEPADINA 15 mg o 100 mg (10 mg/mL) deve essere trasferito nella sacca da infusione di TEPADINA 200 mg tramite la porta luer dedicata (Passaggio 5 delle Istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo).

TEPADINA 400 mg

Per assicurare la dose da somministrare, può essere necessario un aggiustamento mediante rimozione o aggiunta di soluzione nel modo seguente:

- *rimozione (se la dose richiesta è inferiore a 400 mg)*
rimuovere un volume appropriato di soluzione ricostituita (1 mg/mL), in base a quanto necessario, con una siringa graduata usando la porta luer (Passaggio 5 delle Istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo) o impostare una pompa da infusione con la quantità in mL di medicinale da somministrare;
- *aggiunta (se la dose richiesta è maggiore di 400 mg)*
il volume appropriato di soluzione ricostituita prelevato dai flaconcini di TEPADINA 15 mg o 100 mg (10 mg/mL) deve essere trasferito nella sacca da infusione di TEPADINA 400 mg tramite la porta luer dedicata (Passaggio 5 delle Istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo).

Somministrazione

La soluzione per infusione di TEPADINA deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di materiale particellare previamente alla somministrazione. Le soluzioni contenenti precipitato devono essere scartate.

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni.

La soluzione per infusione deve essere somministrata ai pazienti mediante un set di infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm. Il filtraggio non altera il potere della soluzione.

Smaltimento

TEPADINA è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010
Data del rinnovo più recente: 17 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
tiotepa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 15 mg di tiotepa. Dopo la ricostituzione con 1,5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tiotepa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò endovenoso, dopo la ricostituzione e la diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Dopo la ricostituzione, usare entro 80 ore se conservato in frigorifero.
Dopo la diluizione, usare entro 48 ore se conservato in frigorifero.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/622/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

TEPADINA 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
tiotepa
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

15 mg

6. ALTRO

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
tiotepa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 100 mg di tiotepa. Dopo la ricostituzione con 10 mL d'acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tiotepa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso, dopo la ricostituzione e la diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Dopo la ricostituzione, usare entro 80 ore se conservato in frigorifero.
Dopo la diluizione, usare entro 48 ore se conservato in frigorifero.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/622/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

TEPADINA 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
tiotepa
Usò endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 200 mg polvere e solvente per soluzione per infusione
tiotepa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una sacca contiene 200 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Solvente: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo .

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione per infusione

Una sacca contiene 200 mg di tiotepa e 200 mL di solvente

1 sacca

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo la ricostituzione.

Attivare il sigillo e miscelare delicatamente la polvere e il solvente.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso per ulteriori istruzioni e dose raccomandata.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Dopo l'attivazione della sacca e ricostituzione: Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/622/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

TEPADINA 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Involucro di alluminio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 200 mg polvere e solvente per soluzione per infusione
tiotepa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una sacca contiene 200 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Solvente: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione per infusione
Una sacca contiene 200 mg di tiotepa e 200 mL di solvente
1 sacca

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo la ricostituzione.
Attivare il sigillo e miscelare delicatamente la polvere e il solvente.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso per ulteriori istruzioni e dose raccomandata

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Dopo l'attivazione della sacca e ricostituzione: Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/622/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta sacca

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 200 mg polvere e solvente per soluzione per infusione
tiotepa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una sacca contiene 200 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Solvente: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

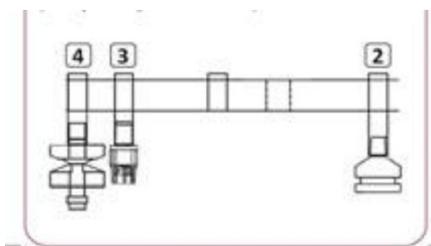
Polvere e solvente per soluzione per infusione
Una sacca contiene 200 mg di tiotepa e 200 mL di solvente
1 sacca

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo la ricostituzione.
Attivare il sigillo e miscelare delicatamente la polvere e il solvente.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso per ulteriori istruzioni e dose raccomandata

- 2 –Porta cieca (non usare MAI questa porta)
- 3 –Porta Luer (Solo in caso di correzione della dose ed infusione del medicinale)
- 4 –Porta Twist off (Per l'infusione del medicinale)



6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Dopo l'attivazione della sacca e ricostituzione: Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/622/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione
tiotepa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una sacca contiene 400 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Solvente: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo .

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione per infusione

Una sacca contiene 400 mg di tiotepa e 400 mL di solvente

1 sacca

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo la ricostituzione.

Attivare il sigillo e miscelare delicatamente la polvere e il solvente.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso per ulteriori istruzioni e dose raccomandata.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Dopo l'attivazione della sacca e ricostituzione: Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/622/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

TEPADINA 400 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Involucro di alluminio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione
tiotepa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una sacca contiene 400 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Solvente: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione per infusione
Una sacca contiene 400 mg di tiotepa e 400 mL di solvente
1 sacca

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo la ricostituzione.
Attivare il sigillo e miscelare delicatamente la polvere e il solvente.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso per ulteriori istruzioni e dose raccomandata

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Dopo l'attivazione della sacca e ricostituzione: Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/622/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta sacca

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione
tiotepa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una sacca contiene 400 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Solvente: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

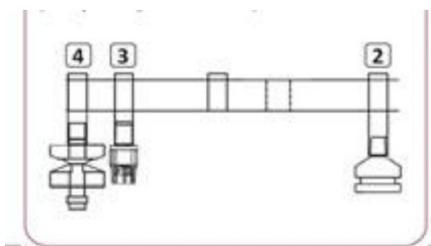
Polvere e solvente per soluzione per infusione
Una sacca contiene 400 mg di tiotepa e 400 mL di solvente
1 sacca

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo la ricostituzione.
Attivare il sigillo e miscelare delicatamente la polvere e il solvente.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso per ulteriori istruzioni e dose raccomandata

- 2 –Porta cieca (non usare MAI questa porta)
- 3 –Porta Luer (Solo in caso di correzione della dose ed infusione del medicinale)
- 4 –Porta Twist off (Per l'infusione del medicinale)



6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Dopo l'attivazione della sacca e ricostituzione: Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/622/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione tiotepa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TEPADINA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare TEPADINA
3. Come usare TEPADINA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TEPADINA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TEPADINA e a cosa serve

TEPADINA contiene il principio attivo tiotepa, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti alchilanti.

TEPADINA è usata per preparare i pazienti al trapianto di midollo osseo; opera distruggendo le cellule del midollo osseo. In tal modo, consente il trapianto di nuove cellule del midollo osseo (cellule progenitrici emopoietiche), che a loro volta consentono al corpo di produrre cellule del sangue sane. TEPADINA può essere usata negli adulti e nei bambini e negli adolescenti.

2. Cosa deve sapere prima di usare TEPADINA

Non usi TEPADINA

- se è allergico a tiotepa,
- se è in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza,
- se sta allattando al seno,
- se sta assumendo vaccino contro la febbre gialla, a virus vivi e vaccini batterici.

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se ha:

- problemi al fegato o renali,
- problemi cardiaci o polmonari,
- convulsioni (epilessia) o se ne ha avute in passato (se trattato con fenitoina o fosfofenitoina).

Dal momento che TEPADINA distrugge le cellule del midollo osseo responsabili della produzione delle cellule del sangue, durante il trattamento le verranno effettuati prelievi regolari del sangue per verificare la conta delle cellule del sangue.

Per la prevenzione e il trattamento delle infezioni le saranno somministrati antifettivi.

TEPADINA potrebbe provocare un altro tipo di tumore in futuro. Il medico discuterà con lei di questo rischio.

Altri medicinali e TEPADINA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Prima di assumere TEPADINA, informi il medico se è in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza. Non usi TEPADINA in gravidanza.

Durante il trattamento con TEPADINA sia gli uomini che le donne devono usare mezzi di contraccezione efficaci. Gli uomini non devono procreare durante il trattamento con TEPADINA e nell'anno successivo all'interruzione del trattamento.

Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Come misura precauzionale, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con TEPADINA.

TEPADINA può compromettere la fertilità maschile e femminile. Si raccomanda ai pazienti di sesso maschile di effettuare la conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' probabile che alcune reazioni avverse di tiotepa come vertigini, cefalea e visione offuscata possano alterare la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se avverte questi sintomi, non guidi veicoli e non usi macchinari.

3. Come usare TEPADINA

Il medico calcolerà il dosaggio a seconda della superficie corporea, o del peso, e della malattia.

Come si somministra TEPADINA

TEPADINA è somministrata da un operatore sanitario qualificato, mediante infusione endovenosa (flebo in una vena) dopo la diluizione del singolo flaconcino. Ogni infusione durerà 2-4 ore.

Frequenza di somministrazione

Le infusioni saranno somministrate ogni 12 o 24 ore. Il trattamento può durare fino a 5 giorni. La frequenza di somministrazione e la durata del trattamento dipendono dalla malattia.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, TEPADINA può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I più gravi effetti indesiderati della terapia con TEPADINA o della procedura di trapianto includono:

- riduzione della conta delle cellule del sangue circolanti (effetto voluto del medicinale per prepararla all'infusione per il trapianto)
- infezione
- disturbi al fegato, tra cui l'ostruzione di una vena del fegato
- il trapianto attacca l'organismo (malattia del trapianto contro l'ospite)
- complicanze respiratorie

Il medico controllerà regolarmente la conta delle cellule del sangue e gli enzimi del fegato per individuare e controllare tali eventi.

Gli effetti indesiderati di TEPADINA possono verificarsi con varie frequenze, definite come segue:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10)

- maggiore predisposizione alle infezioni
- stato infiammatorio che coinvolge l'intero corpo (sepsi)
- ridotta conta di globuli bianchi, piastrine e globuli rossi (anemia)
- le cellule trapiantate attaccano l'organismo (malattia del trapianto contro l'ospite)
- vertigini, mal di testa, visione offuscata
- tremore incontrollato del corpo (convulsioni)
- sensazione di formicolio, pizzicore e intorpidimento (parestesia)
- perdita parziale del movimento
- arresto cardiaco
- nausea, vomito, diarrea
- infiammazione della mucosa della bocca (mucosite)
- irritazione dello stomaco, dell'esofago e dell'intestino
- infiammazione del colon
- anoressia, calo dell'appetito
- alto livello di glucosio nel sangue
- eruzione cutanea, prurito, desquamazione
- alterazione del colore della pelle (da non confondere con l'ittero - vedere sotto)
- arrossamento della pelle (eritema)
- perdita di capelli
- dolori addominali e alla schiena, dolori
- dolori muscolari e articolari
- attività elettriche anormali del cuore (aritmia)
- infiammazione del tessuto polmonare
- fegato ingrossato
- funzione organica alterata
- ostruzione di una vena epatica (VOD - venous occlusive disease, malattia veno-occlusiva)
- ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero)
- diminuzione dell'udito
- ostruzione linfatica
- alta pressione sanguigna
- incremento degli enzimi del fegato, renali e digestivi
- elettroliti del sangue anormali
- aumento di peso
- febbre, debolezza, brividi
- sanguinamento (emorragia)
- sangue dal naso
- gonfiore generale dovuto alla ritenzione di liquidi (edema)
- dolore o infiammazione al sito di iniezione
- infezione dell'occhio (congiuntivite)
- ridotta conta di spermatozoi
- sanguinamento vaginale
- assenza del ciclo mestruale (amenorrea)
- perdita della memoria
- ritardo dell'aumento del peso e della crescita in altezza
- disfunzioni della vescica
- diminuzione della produzione di testosterone
- produzione insufficiente degli ormoni tiroidei
- ridotta attività della ghiandola pituitaria
- stato confusionale

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- ansia, confusione
- rigonfiamento anormale verso l'esterno di una delle arterie cerebrali (aneurisma intracranico)
- elevata creatinina
- reazioni allergiche
- occlusione di un vaso sanguigno (embolia)
- disturbi del ritmo cardiaco
- alterazione della funzionalità cardiaca
- alterazione della funzionalità cardiovascolare
- carenza d'ossigeno
- accumulo di fluidi nei polmoni (edema polmonare)
- sanguinamento polmonare
- arresto respiratorio
- sangue nell'urina (ematuria) e insufficienza renale moderata
- infiammazione della vescica urinaria
- difficoltà ad urinare e diminuzione della quantità di urina (disuria e oliguria)
- aumento della quantità di composti azotati nel sangue (aumento del BUN)
- cataratta
- alterazione della funzionalità del fegato
- emorragia cerebrale
- tosse
- stipsi e disturbi allo stomaco
- ostruzione intestinale
- perforazione dello stomaco
- alterazione del tono muscolare
- mancanza di coordinazione dei movimenti muscolari
- lividi dovuti a bassa conta piastrinica
- sintomi della menopausa
- cancro (secondo tumore primario)
- funzione cerebrale anormale
- infertilità maschile e femminile

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- infiammazione ed esfoliazione della pelle (psoriasi eritrodermica)
- delirio, nervosismo, allucinazioni, agitazione
- ulcera gastrointestinale
- infiammazione del tessuto miocardico (miocardite)
- condizioni cardiache anormali (cardiomiopatia)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- aumentata pressione del sangue nelle arterie (vasi sanguigni) dei polmoni (ipertensione arteriosa polmonare);
- gravi danni alla pelle (ad esempio, lesioni gravi, vescicole, etc.) che possono interessare tutta la superficie corporea e che possono anche essere pericolosi per la vita.
- danni a una componente del cervello (la cosiddetta materia bianca) che possono anche essere pericolosi per la vita (leucoencefalopatia).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TEPADINA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata vista dei bambini.

Non usi TEPADINA dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del cartone e del flaconcino, dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Dopo la ricostituzione, il prodotto è stabile per 80 ore se conservato a 2 °C -8 °C.

Dopo la diluizione il prodotto è stabile fino a 48 ore se conservato a 2°C -8°C e fino a 6 ore se conservato a 25°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto dev'essere usato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TEPADINA

- Il principio attivo è tiotepa. Un flaconcino contiene 15 mg di tiotepa. Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 10 mg di tiotepa (10 mg/mL).
- TEPADINA non contiene altri componenti.

Descrizione dell'aspetto di TEPADINA e contenuto della confezione

TEPADINA è una polvere cristallina bianca contenuta in un flaconcino di vetro; ogni flaconcino contiene 15 mg di tiotepa.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39-02 40700445

adienne@adienne.com

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

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 (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato:

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Tiotepa

Leggere queste istruzioni prima di preparare e somministrare TEPADINA.

1. PRESENTAZIONE

TEPADINA si presenta come 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. TEPADINA dev'essere ricostituita e diluita prima della somministrazione.

2. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Aspetti generali

Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire le procedure appropriate. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, e preferibilmente l'impiego di una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale.

Come per altri composti citotossici, è necessario prestare estrema attenzione nella manipolazione e preparazione delle soluzioni di TEPADINA, per evitare il contatto accidentale con la pelle o con le membrane della mucosa. Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale di tiotepa con le membrane della mucosa, si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua.

Calcolo del dosaggio di TEPADINA

TEPADINA è somministrata a dosaggi diversi in associazione con altri medicinali chemioterapici prima del convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (*haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) in pazienti con patologie ematologiche o tumori solidi.

La posologia indicata di TEPADINA, nei pazienti adulti e pediatrici, dipende dal tipo di HPCT (autologo o allogenico) e dalla patologia.

Posologia negli adulti

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 2 fino a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA MAMMARIO

La dose raccomandata varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 3 a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 3 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA OVARICO

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 500 mg/m² (13,51 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI A CELLULE GERMINALI

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata nel linfoma è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 185 mg/m² (5 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Posologia nei pazienti pediatrici

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 150 mg/m²/giorno (6 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata varia da 200 mg/m²/giorno (8 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CITOPENIA REFRATTARIA

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MALATTIE GENETICHE

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

ANEMIA DREPANOCITICA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Ricostituzione

TEPADINA dev'essere ricostituita con 1,5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili.

Usando una siringa con ago già montato, aspirare 1,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili con manovre asettiche.

Iniettare il contenuto della siringa nel flaconcino attraverso il tappo di gomma.

Rimuovere la siringa e l'ago e miscelare manualmente con inversioni ripetute.

Usare esclusivamente soluzioni incolori, prive di materiale particellare. Le soluzioni ricostituite possono mostrare occasionalmente opalescenza; dette soluzioni possono ancora essere somministrate.

Ulteriore diluizione nella sacca per infusione

La soluzione ricostituita è ipotonica e deve essere ulteriormente diluita prima della somministrazione in 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni (1 000 mL se la dose è maggiore di 500 mg) o in un volume appropriato di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni al fine di ottenere una concentrazione finale di TEPADINA tra 0,5 e 1 mg/mL.

Somministrazione

La soluzione per infusione di TEPADINA dev'essere essere controllata visivamente in modo da escludere la presenza di materiale particellare prima della somministrazione. Eliminare le soluzioni contenenti un precipitato.

La soluzione per infusione deve essere somministrata ai pazienti mediante un set di infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm. Il filtraggio non altera il potere della soluzione.

Somministrare TEPADINA in maniera asettica mediante infusione di 2-4 ore a temperatura ambiente (circa 25°C) e in condizioni di luce normali.

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Smaltimento

TEPADINA è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione tiotepa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TEPADINA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare TEPADINA
3. Come usare TEPADINA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TEPADINA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TEPADINA e a cosa serve

TEPADINA contiene il principio attivo tiotepa, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti alchilanti.

TEPADINA è usata per preparare i pazienti al trapianto di midollo osseo; opera distruggendo le cellule del midollo osseo. In tal modo, consente il trapianto di nuove cellule del midollo osseo (cellule progenitrici emopoietiche), che a loro volta consentono al corpo di produrre cellule del sangue sane. TEPADINA può essere usata negli adulti e nei bambini e negli adolescenti.

2. Cosa deve sapere prima di usare TEPADINA

Non usi TEPADINA

- se è allergico a tiotepa,
- se è in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza,
- se sta allattando al seno,
- se sta assumendo vaccino contro la febbre gialla, a virus vivi e vaccini batterici.

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se ha:

- problemi al fegato o renali,
- problemi cardiaci o polmonari,
- convulsioni (epilessia) o se ne ha avute in passato (se trattato con fenitoina o fosfenitoina).

Dal momento che TEPADINA distrugge le cellule del midollo osseo responsabili della produzione delle cellule del sangue durante il trattamento le verranno effettuati prelievi regolari del sangue per verificare la conta delle cellule del sangue.

Per la prevenzione e il trattamento delle infezioni le saranno somministrati antifettivi.

TEPADINA potrebbe provocare un altro tipo di tumore in futuro. Il medico discuterà con lei di questo rischio.

Altri medicinali e TEPADINA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Prima di assumere TEPADINA, informi il medico se è in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza. Non usi TEPADINA in gravidanza.

Durante il trattamento con TEPADINA sia gli uomini che le donne devono usare mezzi di contraccezione efficaci. Gli uomini non devono procreare durante il trattamento con TEPADINA e nell'anno successivo all'interruzione del trattamento.

Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Come misura precauzionale, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con TEPADINA.

TEPADINA può compromettere la fertilità maschile e femminile. Si raccomanda ai pazienti di sesso maschile di effettuare la conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' probabile che alcune reazioni avverse di tiotepa come vertigini, cefalea e visione offuscata possano alterare la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se avverte questi sintomi, non guidi veicoli e non usi macchinari.

3. Come usare TEPADINA

Il medico calolerà il dosaggio a seconda della superficie corporea, o del peso, e della malattia.

Come si somministra TEPADINA

TEPADINA è somministrata da un operatore sanitario qualificato mediante infusione endovenosa (flebo in una vena) dopo la diluizione del singolo flaconcino. Ogni infusione durerà 2-4 ore.

Frequenza di somministrazione

Le infusioni saranno somministrate ogni 12 o 24 ore. Il trattamento può durare fino a 5 giorni. La frequenza di somministrazione e la durata del trattamento dipendono dalla malattia.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, TEPADINA può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I più gravi effetti indesiderati della terapia con TEPADINA o della procedura di trapianto includono:

- riduzione della conta delle cellule del sangue circolanti (effetto voluto del medicinale per prepararla all'infusione per il trapianto)
- infezione
- disturbi al fegato, tra cui l'ostruzione di una vena del fegato
- il trapianto attacca l'organismo (malattia del trapianto contro l'ospite)
- complicanze respiratorie

Il medico controllerà regolarmente la conta delle cellule del sangue e gli enzimi del fegato per individuare e controllare tali eventi.

Gli effetti indesiderati di TEPADINA possono verificarsi con varie frequenze, definite come segue.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10)

- maggiore predisposizione alle infezioni
- stato infiammatorio che coinvolge l'intero corpo (sepsi)
- ridotta conta di globuli bianchi, piastrine e globuli rossi (anemia)
- le cellule trapiantate attaccano l'organismo (malattia del trapianto contro l'ospite)
- vertigini, mal di testa, visione offuscata
- tremore incontrollato del corpo (convulsioni)
- sensazione di formicolio, pizzicore e intorpidimento (parestesia)
- perdita parziale del movimento
- arresto cardiaco
- nausea, vomito, diarrea
- infiammazione della mucosa della bocca (mucosite)
- irritazione dello stomaco, dell'esofago e dell'intestino
- infiammazione del colon
- anoressia, calo dell'appetito
- alto livello di glucosio nel sangue
- eruzione cutanea, prurito, desquamazione
- alterazione del colore della pelle (da non confondere con l'ittero - vedere sotto)
- arrossamento della pelle (eritema)
- perdita di capelli
- dolori addominali e alla schiena, dolori
- dolori muscolari e articolari
- attività elettriche anormali del cuore (aritmia)
- infiammazione del tessuto polmonare
- fegato ingrossato
- funzione organica alterata
- ostruzione di una vena epatica (VOD - vena occlusive disease, malattia veno-occlusiva)
- ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero)
- diminuzione dell'udito
- ostruzione linfatica
- alta pressione sanguigna
- incremento degli enzimi del fegato, renali e digestivi
- elettroliti del sangue anormali
- aumento di peso
- febbre, debolezza, brividi
- sanguinamento (emorragia)
- sangue dal naso
- gonfiore generale dovuto alla ritenzione di liquidi (edema)
- dolore o infiammazione al sito di iniezione
- infezione dell'occhio (congiuntivite)
- ridotta conta di spermatozoi
- sanguinamento vaginale
- assenza del ciclo mestruale (amenorrea)
- perdita della memoria
- ritardo dell'aumento del peso e della crescita in altezza
- disfunzioni della vescica
- diminuzione della produzione di testosterone
- produzione insufficiente degli ormoni tiroidei
- ridotta attività della ghiandola pituitaria
- stato confusionale

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- ansia, confusione
- rigonfiamento anormale verso l'esterno di una delle arterie cerebrali (aneurisma intracranico)
- elevata creatinina
- reazioni allergiche
- occlusione di un vaso sanguigno (embolia)
- disturbi del ritmo cardiaco
- alterazione della funzionalità cardiaca
- alterazione della funzionalità cardiovascolare
- carenza d'ossigeno
- accumulo di fluidi nei polmoni (edema polmonare)
- sanguinamento polmonare
- arresto respiratorio
- sangue nell'urina (ematuria) e insufficienza renale moderata
- infiammazione della vescica urinaria
- difficoltà ad urinare e diminuzione della quantità di urina (disuria e oliguria)
- aumento della quantità di composti azotati nel sangue (aumento del BUN)
- cataratta
- alterazione della funzionalità del fegato
- emorragia cerebrale
- tosse
- stipsi e disturbi allo stomaco
- ostruzione intestinale
- perforazione dello stomaco
- alterazione del tono muscolare
- mancanza di coordinazione dei movimenti muscolari
- lividi dovuti a bassa conta piastrinica
- sintomi della menopausa
- cancro (secondo tumore primario)
- funzione cerebrale anormale
- infertilità maschile e femminile

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- infiammazione ed esfoliazione della pelle (psoriasi eritrodermica)
- delirio, nervosismo, allucinazioni, agitazione
- ulcera gastrointestinale
- infiammazione del tessuto miocardico (miocardite)
- condizioni cardiache anormali (cardiomiopatia)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- aumentata pressione del sangue nelle arterie (vasi sanguigni) dei polmoni (ipertensione arteriosa polmonare);
- gravi danni alla pelle (ad esempio, lesioni gravi, vescicole, etc.) che possono interessare tutta la superficie corporea e che possono anche essere pericolosi per la vita.
- danni a una componente del cervello (la cosiddetta materia bianca) che possono anche essere pericolosi per la vita (leucoencefalopatia).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere/a. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TEPADINA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi TEPADINA dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del cartone e del flaconcino, dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Dopo la ricostituzione, il prodotto è stabile per 80 ore se conservato a 2 °C -8 °C.

Dopo la diluizione il prodotto è stabile fino a 48 ore se conservato a 2 °C -8 °C e fino a 6 ore se conservato a 25°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto dev'essere usato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TEPADINA

- Il principio attivo è tiotepa. Un flaconcino contiene 100 mg di tiotepa. Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 10 mg di tiotepa (10 mg/mL).
- TEPADINA non contiene altri componenti.

Descrizione dell'aspetto di TEPADINA e contenuto della confezione

TEPADINA è una polvere cristallina bianca contenuta in un flaconcino di vetro; ogni flaconcino contiene 100 mg di tiotepa.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39-02 40700445

adienne@adienne.com

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tél: +32 51 79 40 12

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

Nederland

Accord Healthcare 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

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato:

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE

TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Tiotepa

Leggere queste istruzioni prima di preparare e somministrare TEPADINA.

1. PRESENTAZIONE

TEPADINA si presenta come 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. TEPADINA dev'essere ricostituita e diluita prima della somministrazione.

2. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Aspetti generali

Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire le procedure appropriate. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, e preferibilmente l'impiego di una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale.

Come per altri composti citotossici, è necessario prestare estrema attenzione nella manipolazione e preparazione delle soluzioni di TEPADINA, per evitare il contatto accidentale con la pelle o con le membrane della mucosa. Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale di tiotepa con le membrane della mucosa, si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua.

Calcolo del dosaggio di TEPADINA

TEPADINA è somministrata a dosaggi diversi in associazione con altri medicinali chemioterapici prima del convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (*haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) in pazienti con patologie ematologiche o tumori solidi.

La posologia indicata di TEPADINA, nei pazienti adulti e pediatrici, dipende dal tipo di HPCT (autologo o allogenico) e dalla patologia.

Posologia negli adulti

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 2 fino a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA MAMMARIO

La dose raccomandata varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 3 a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 3 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA OVARICO

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 500 mg/m² (13,51 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI A CELLULE GERMINALI

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata nel linfoma è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLIO

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 185 mg/m² (5 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali

chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Posologia nei pazienti pediatrici

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 150 mg/m²/giorno (6 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata varia da 200 mg/m²/giorno (8 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CITOPENIA REFRATTARIA

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MALATTIE GENETICHE

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

ANEMIA DREPANOCITICA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Ricostituzione

TEPADINA dev'essere ricostituita con 10 mL d'acqua per preparazioni iniettabili.
Usando una siringa con ago già montato, aspirare 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili con manovre asettiche.
Iniettare il contenuto della siringa nel flaconcino attraverso il tappo di gomma.
Rimuovere la siringa e l'ago e miscelare manualmente con inversioni ripetute.
Usare esclusivamente soluzioni incolori, prive di materiale particellare. Le soluzioni ricostituite possono mostrare occasionalmente opalescenza; dette soluzioni possono ancora essere somministrate.

Ulteriore diluizione nella sacca per infusione

La soluzione ricostituita è ipotonica e dev'essere ulteriormente diluita prima della somministrazione con 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni (1 000 mL se la dose è maggiore di 500 mg) o in un volume appropriato di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni al fine di ottenere una concentrazione finale di TEPADINA tra 0,5 e 1 mg/mL.

Somministrazione

La soluzione per infusione di TEPADINA dev'essere essere controllata visivamente in modo da escludere la presenza di materiale particellare prima della somministrazione. Eliminare le soluzioni contenenti un precipitato.

La soluzione per infusione deve essere somministrata ai pazienti mediante un set di infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm. Il filtraggio non altera il potere della soluzione.

Somministrare TEPADINA in maniera asettica mediante infusione di 2-4 ore a temperatura ambiente (circa 25°C) e in condizioni di luce normali.

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Smaltimento

TEPADINA è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

TEPADINA 200 mg polvere e solvente per soluzione per infusione tiotepa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TEPADINA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare TEPADINA
3. Come usare TEPADINA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TEPADINA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TEPADINA e a cosa serve

TEPADINA contiene il principio attivo tiotepa, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti alchilanti.

TEPADINA è usata per preparare i pazienti al trapianto di midollo osseo; opera distruggendo le cellule del midollo osseo. In tal modo, consente il trapianto di nuove cellule del midollo osseo (cellule progenitrici emopoietiche), che a loro volta consentono al corpo di produrre cellule del sangue sane. TEPADINA può essere usata negli adulti e nei bambini e negli adolescenti.

2. Cosa deve sapere prima di usare TEPADINA

Non usi TEPADINA

- se è allergico a tiotepa,
- se è in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza,
- se sta allattando al seno,
- se sta assumendo vaccino contro la febbre gialla, a virus vivi e vaccini batterici.

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se ha:

- problemi al fegato o renali,
- problemi cardiaci o polmonari,
- convulsioni (epilessia) o se ne ha avute in passato (se trattato con fenitoina o fosfenitoina).

Dal momento che TEPADINA distrugge le cellule del midollo osseo responsabili della produzione delle cellule del sangue durante il trattamento le verranno effettuati prelievi regolari del sangue per verificare la conta delle cellule del sangue.

Per la prevenzione e il trattamento delle infezioni le saranno somministrati antifettivi.

TEPADINA potrebbe provocare un altro tipo di tumore in futuro. Il medico discuterà con lei di questo rischio.

Altri medicinali e TEPADINA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Prima di assumere TEPADINA, informi il medico se è in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza. Non usi TEPADINA in gravidanza.

Durante il trattamento con TEPADINA sia gli uomini che le donne devono usare mezzi di contraccezione efficaci. Gli uomini non devono procreare durante il trattamento con TEPADINA e nell'anno successivo all'interruzione del trattamento.

Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Come misura precauzionale, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con TEPADINA.

TEPADINA può compromettere la fertilità maschile e femminile. Si raccomanda ai pazienti di sesso maschile di effettuare la conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' probabile che alcune reazioni avverse di tiotepa come vertigini, cefalea e visione offuscata possano alterare la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se avverte questi sintomi, non guidi veicoli e non usi macchinari.

TEPADINA contiene sodio

Questo medicinale contiene 709 mg (30,8 mmol) di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni sacca. Questo equivale al 35,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare TEPADINA

Il medico calcolerà il dosaggio a seconda della superficie corporea, o del peso, e della malattia.

Come si somministra TEPADINA

TEPADINA è somministrata da un operatore sanitario qualificato mediante infusione endovenosa (flebo in una vena) dopo la diluizione del singolo flaconcino. Ogni infusione durerà 2-4 ore.

Frequenza di somministrazione

Le infusioni saranno somministrate ogni 12 o 24 ore. Il trattamento può durare fino a 5 giorni. La frequenza di somministrazione e la durata del trattamento dipendono dalla malattia.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, TEPADINA può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I più gravi effetti indesiderati della terapia con TEPADINA o della procedura di trapianto includono:

- riduzione della conta delle cellule del sangue circolanti (effetto voluto del medicinale per prepararla all'infusione per il trapianto)
- infezione
- disturbi al fegato, tra cui l'ostruzione di una vena del fegato
- il trapianto attacca l'organismo (malattia del trapianto contro l'ospite)
- complicanze respiratorie

Il medico controllerà regolarmente la conta delle cellule del sangue e gli enzimi del fegato per individuare e controllare tali eventi.

Gli effetti indesiderati di TEPADINA possono verificarsi con varie frequenze, definite come segue.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10)

- maggiore predisposizione alle infezioni
- stato infiammatorio che coinvolge l'intero corpo (sepsi)
- ridotta conta di globuli bianchi, piastrine e globuli rossi (anemia)
- le cellule trapiantate attaccano l'organismo (malattia del trapianto contro l'ospite)
- vertigini, mal di testa, visione offuscata
- tremore incontrollato del corpo (convulsioni)
- sensazione di formicolio, pizzicore e intorpidimento (parestesia)
- perdita parziale del movimento
- arresto cardiaco
- nausea, vomito, diarrea
- infiammazione della mucosa della bocca (mucosite)
- irritazione dello stomaco, dell'esofago e dell'intestino
- infiammazione del colon
- anoressia, calo dell'appetito
- alto livello di glucosio nel sangue
- eruzione cutanea, prurito, desquamazione
- alterazione del colore della pelle (da non confondere con l'ittero - vedere sotto)
- arrossamento della pelle (eritema)
- perdita di capelli
- dolori addominali e alla schiena, dolori
- dolori muscolari e articolari
- attività elettriche anormali del cuore (aritmia)
- infiammazione del tessuto polmonare
- fegato ingrossato
- funzione organica alterata
- ostruzione di una vena epatica (VOD - veno occlusive disease, malattia veno-occlusiva)
- ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero)
- diminuzione dell'udito
- ostruzione linfatica
- alta pressione sanguigna
- incremento degli enzimi del fegato, renali e digestivi
- elettroliti del sangue anormali
- aumento di peso
- febbre, debolezza, brividi
- sanguinamento (emorragia)
- sangue dal naso
- gonfiore generale dovuto alla ritenzione di liquidi (edema)
- dolore o infiammazione al sito di iniezione
- infezione dell'occhio (congiuntivite)
- ridotta conta di spermatozoi
- sanguinamento vaginale
- assenza del ciclo mestruale (amenorrea)
- perdita della memoria
- ritardo dell'aumento del peso e della crescita in altezza
- disfunzioni della vescica
- diminuzione della produzione di testosterone
- produzione insufficiente degli ormoni tiroidei
- ridotta attività della ghiandola pituitaria
- stato confusionale

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- ansia, confusione
- rigonfiamento anormale verso l'esterno di una delle arterie cerebrali (aneurisma intracranico)
- elevata creatinina
- reazioni allergiche
- occlusione di un vaso sanguigno (embolia)
- disturbi del ritmo cardiaco
- alterazione della funzionalità cardiaca
- alterazione della funzionalità cardiovascolare
- carenza d'ossigeno
- accumulo di fluidi nei polmoni (edema polmonare)
- sanguinamento polmonare
- arresto respiratorio
- sangue nell'urina (ematuria) e insufficienza renale moderata
- infiammazione della vescica urinaria
- difficoltà ad urinare e diminuzione della quantità di urina (disuria e oliguria)
- aumento della quantità di composti azotati nel sangue (aumento del BUN)
- cataratta
- alterazione della funzionalità del fegato
- emorragia cerebrale
- tosse
- stipsi e disturbi allo stomaco
- ostruzione intestinale
- perforazione dello stomaco
- alterazione del tono muscolare
- mancanza di coordinazione dei movimenti muscolari
- lividi dovuti a bassa conta piastrinica
- sintomi della menopausa
- cancro (secondo tumore primario)
- funzione cerebrale anormale
- infertilità maschile e femminile

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- infiammazione ed esfoliazione della pelle (psoriasi eritrodermica)
- delirio, nervosismo, allucinazioni, agitazione
- ulcera gastrointestinale
- infiammazione del tessuto miocardico (miocardite)
- condizioni cardiache anormali (cardiomiopatia)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- aumentata pressione del sangue nelle arterie (vasi sanguigni) dei polmoni (ipertensione arteriosa polmonare);
- gravi danni alla pelle (ad esempio, lesioni gravi, vescicole, etc.) che possono interessare tutta la superficie corporea e che possono anche essere pericolosi per la vita.
- danni a una componente del cervello (la cosiddetta materia bianca) che possono anche essere pericolosi per la vita (leucoencefalopatia).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere/a. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TEPADINA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi TEPADINA dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione, sull'etichetta dell'involucro di alluminio e sulla sacca, dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

Dopo l'attivazione e la ricostituzione della sacca, il prodotto è stabile fino a 168 ore se conservato a 2 °C -8 °C e fino a 56 ore se conservato a 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TEPADINA

- Il principio attivo è tiotepa..

Una sacca contiene 200 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

- Gli altri componenti sono sodio cloruro e acqua per soluzioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "TEPADINA contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di TEPADINA e contenuto della confezione

TEPADINA è fornito in una sacca a due camere contenenti una 200 mg di polvere e l'altra 200 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Dopo la ricostituzione la sacca contiene una soluzione per infusione limpida e incolore.

Ogni sacca è confezionata in un involucro di alluminio.

Confezione da 1 sacca.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39-02 40700445

adienne@adienne.com

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tél: +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

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf.: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato:

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE

TEPADINA 200 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Tiotepa

Leggere queste istruzioni prima di preparare e somministrare TEPADINA.

1. PRESENTAZIONE

Una sacca contiene 200 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

TEPADINA deve essere ricostituito prima della somministrazione.

2. POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE

Calcolo della dose di TEPADINA

TEPADINA è somministrato a dosaggi diversi in associazione con altri medicinali chemioterapici prima del convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (*haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) in pazienti con patologie ematologiche o tumori solidi.

La posologia indicata di TEPADINA, nei pazienti adulti e pediatrici, dipende dal tipo di HPCT (autologo o allogenico) e dalla patologia.

Se necessario, deve essere eseguito un aggiustamento della dose di TEPADINA in base all'applicazione specifica.

Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia superiore a 200 mg ma inferiore ad un multiplo di tale valore, l'utilizzatore deve aggiungere i mg necessari dai flaconcini di TEPADINA usando la porta dedicata di TEPADINA 200 mg (Passaggio 5 delle Istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo).

Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia inferiore a 200 mg, l'utilizzatore deve rimuovere i mg non necessari della soluzione da 1 mg/mL completamente ricostituita o impostare una pompa da infusione con la quantità in mL di medicinale da somministrare.

Posologia negli adulti

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLIO

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 2 fino a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA MAMMARIO

La dose raccomandata varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 3 a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 3 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA OVARICO

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 500 mg/m² (13,51 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI A CELLULE GERMINALI

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata nel linfoma è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 185 mg/m² (5 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Posologia nei pazienti pediatrici

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 150 mg/m²/giorno (6 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata varia da 200 mg/m²/giorno (8 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CITOPENIA REFRATTARIA

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogeneico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MALATTIE GENETICHE

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogeneico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

ANEMIA DREPANOCITICA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogeneico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Attivazione della sacca e ricostituzione

TEPADINA 200 mg deve essere ricostituita con 200 mL soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). La soluzione finale ricostituita si ottiene dopo aver rotto il sigillo rimovibile della sacca a doppia camera ed averne miscelato i contenuti (polvere e solvente) fino alla completa dissoluzione della polvere.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

Devono essere usate solo le soluzioni incolori, prive di materiale particellare.

Non usare questo medicinale se si notano segni visibili di deterioramento.

Somministrazione

La soluzione per infusione di TEPADINA dev'essere essere controllata visivamente in modo da escludere la presenza di materiale particellare prima della somministrazione. Eliminare le soluzioni contenenti un precipitato.

La soluzione per infusione deve essere somministrata ai pazienti mediante un set di infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm. Il filtraggio non altera il potere della soluzione.

Somministrare TEPADINA in maniera asettica mediante infusione di 2-4 ore a temperatura ambiente (circa 25°C) e in condizioni di luce normali.

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

3. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Aspetti generali

Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire le procedure appropriate. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, e preferibilmente l'impiego di una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale.

Come per altri composti citotossici, è necessario prestare estrema attenzione nella manipolazione e preparazione delle soluzioni di TEPADINA, per evitare il contatto accidentale con la pelle o con le membrane delle mucose. Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale di tiotepa con le membrane delle mucose, si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua.

Smaltimento

TEPADINA è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

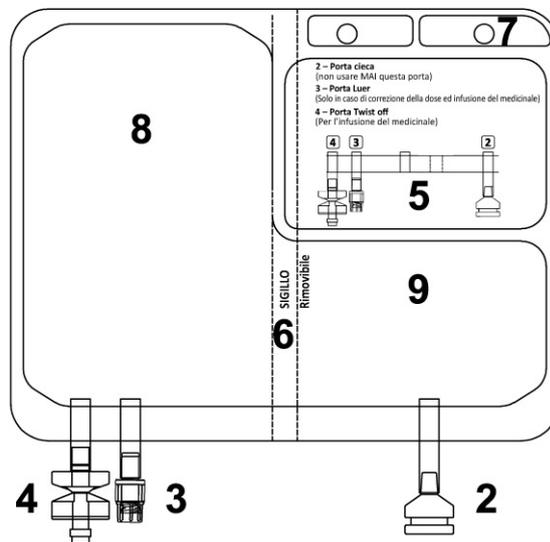
Figura A

1 - Tacca dell'involucro esterno



Figura B

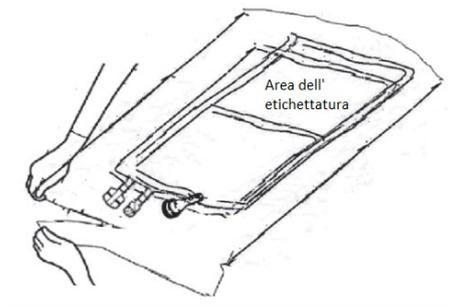
- 2 – Porta cieca (non usare MAI questa porta)**
- 3 – Porta Luer**
- 4 – Porta Twist off**
- 5 – Area dell'etichettatura**
- 6 – Sigillo rimovibile (Deve essere rotto per attivare la sacca)**
- 7 – Foro (Per appendere la sacca)**
- 8 – Camera del solvente**
- 9 – Camera della polvere**



1 – RIMUOVERE L'INVOLUCRO ESTERNO

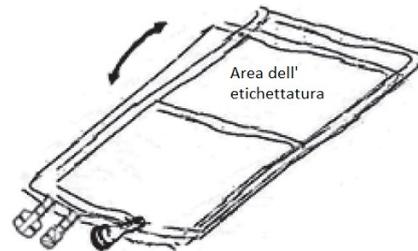
- a) Posizionare la sacca su una superficie pulita e stabile prima di aprirla.
- b) Strappare l'involucro esterno partendo dalla tacca posizionata vicino alle porte (Figura A - punto 1).
- c) Strappare il lato corto per accedere alla sacca interna come da Figura C.

Figura C



- d) Rimuovere la sacca flessibile a doppia camera dal confezionamento secondario in alluminio e distendere la sacca Figura D.

Figura D



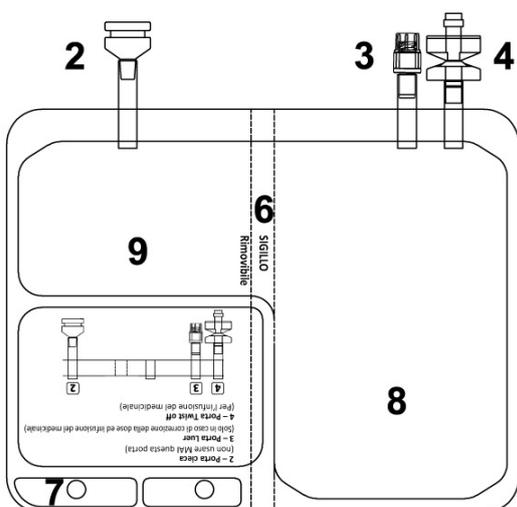
2 – ISPEZIONARE LA SACCA PRIMA DELL'ATTIVAZIONE.

Posizionare la sacca su una superficie pulita e stabile con il lato scritto verso l'alto e le porte rivolte dalla parte opposta dell'utilizzatore, come da Figura E.

Controllare che non vi sia liquido o fuoriuscita di prodotto dalle porte di connessione 2, 3, 4 e dalla camera 8, 9.

Controllare l'integrità del sigillo rimovibile 6, verificando l'assenza di liquido nella camera 9.

Figura E

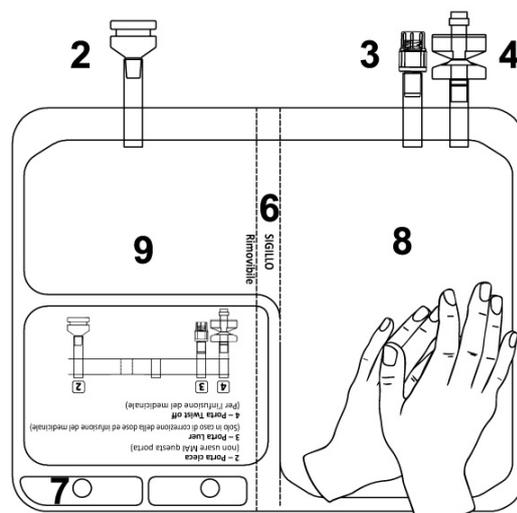


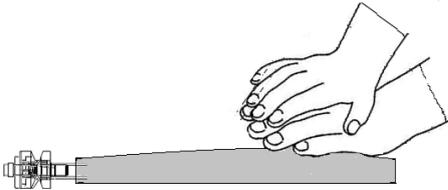
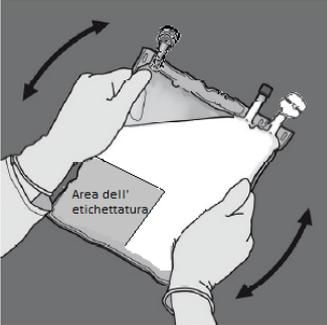
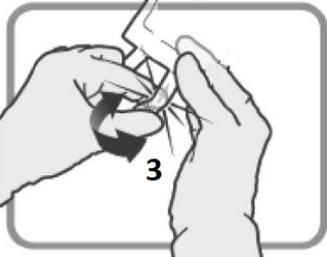
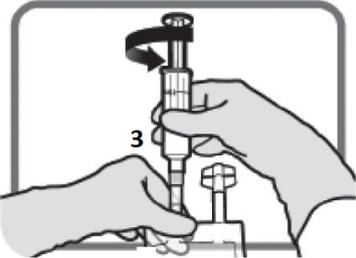
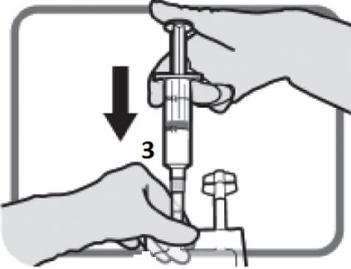
3 – ATTIVARE LA SACCA

Sovrapporre le mani sulla porzione inferiore della camera 8 (come da Figura F).

Premere saldamente in modo da applicare una pressione uniforme fino a quando il sigillo rimovibile 6 è completamente attivato (possono volerci fino a 5 secondi di pressione continua per rompere il sigillo rimovibile 6).

Figura F



SACCA PRIMA DELL'ATTIVAZIONE	SACCA DOPO L'ATTIVAZIONE	
<p>Figura G</p> 	<p>Figura H</p> 	
<p>NON strizzare o premere con forza.</p>	<p>Figura I</p> 	
4 – ISPEZIONARE LA SACCA PER CONFERMARE L'ATTIVAZIONE.		
<p>Controllare che il sigillo rimovibile 6 sia adesso completamente attivato. Le camere 8 e 9 sono unite.</p> <p>Figura J</p> 	<p>Mescolare delicatamente fino alla dissoluzione completa del prodotto.</p> <p>Figura K</p> 	
5 – AGGIUSTAMENTO DELLA DOSE - Consultare i paragrafi 2. "Posologia e modo di somministrazione" e 3. "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione"		
<p>Nel caso in cui sia necessaria una correzione della dose, identificare la Porta Luer 3. Rimuovere il tappo di plastica dalla Porta Luer.</p> <p>Figura L</p> 	<p>Avvitare il dispositivo luer lock come da Figura M. Non usare dispositivi impropri non luer lock sulla porta 3.</p> <p>Figura M</p>  <p>Assicurarsi che la connessione sia completamente alloggiata e stretta.</p>	<p>Eseguire l'aggiustamento della dose come descritto nei paragrafi 2 e 3.</p> <p>Figura N</p>  <p>Alla fine dell'operazione, svitare il dispositivo. Posizionare il tappo di plastica sulla Porta Luer 3 prima di procedere con l'infusione.</p>

6 – CONNESSIONE - Il set da infusione può essere connesso alla sacca mediante il connettore luer o il connettore spike.

OPZIONE A - CONNESSIONE CON SPIKE

Identificare la Porta Twist off **4** nel caso di set da infusione spike.

Svitare il tappo di plastica prima di inserire lo spike.

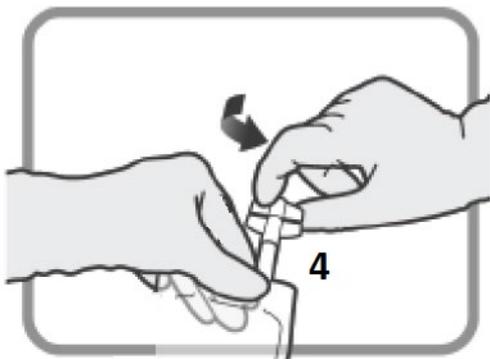


Figura O

Inserire il connettore spike.

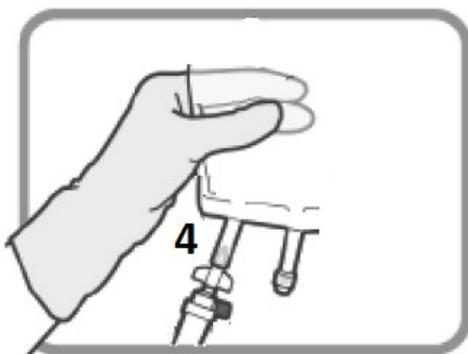


Figura P

OPZIONE B - CONNESSIONE LUER

Selezionare la porta con tappo luer **3** nel caso di set da infusione con connettore luer.

Rimuovere il tappo di plastica della Porta Luer **3** prima di collegare il connettore luer.

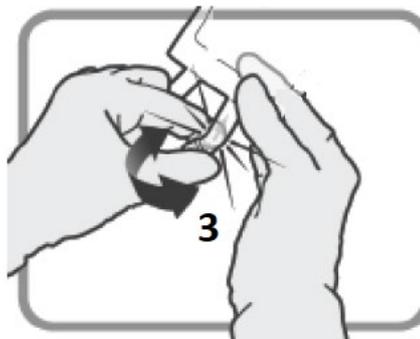


Figura Q

Inserire il connettore luer.

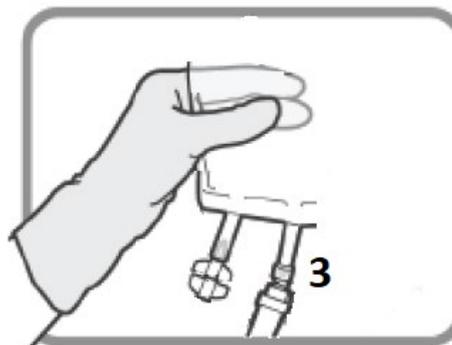


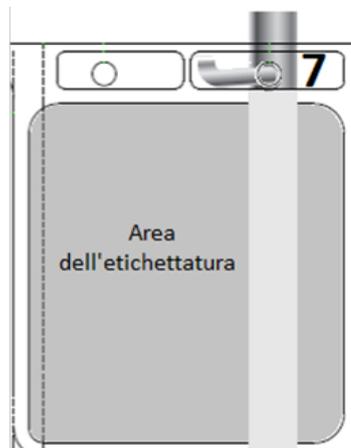
Figura R

Assicurarsi che la connessione sia completamente alloggiata e stretta.

7 – APPENDERE LA SACCA

Appendere la sacca dal foro **7**.

Figura S



Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

TEPADINA 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione tiotepa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TEPADINA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare TEPADINA
3. Come usare TEPADINA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TEPADINA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TEPADINA e a cosa serve

TEPADINA contiene il principio attivo tiotepa, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti alchilanti.

TEPADINA è usata per preparare i pazienti al trapianto di midollo osseo; opera distruggendo le cellule del midollo osseo. In tal modo, consente il trapianto di nuove cellule del midollo osseo (cellule progenitrici emopoietiche), che a loro volta consentono al corpo di produrre cellule del sangue sane. TEPADINA può essere usata negli adulti e nei bambini e negli adolescenti.

2. Cosa deve sapere prima di usare TEPADINA

Non usi TEPADINA

- se è allergico a tiotepa,
- se è in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza,
- se sta allattando al seno,
- se sta assumendo vaccino contro la febbre gialla, a virus vivi e vaccini batterici.

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se ha:

- problemi al fegato o renali,
- problemi cardiaci o polmonari,
- convulsioni (epilessia) o se ne ha avute in passato (se trattato con fenitoina o fosfenitoina).

Dal momento che TEPADINA distrugge le cellule del midollo osseo responsabili della produzione delle cellule del sangue durante il trattamento le verranno effettuati prelievi regolari del sangue per verificare la conta delle cellule del sangue.

Per la prevenzione e il trattamento delle infezioni le saranno somministrati antifettivi.

TEPADINA potrebbe provocare un altro tipo di tumore in futuro. Il medico discuterà con lei di questo rischio.

Altri medicinali e TEPADINA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Prima di assumere TEPADINA, informi il medico se è in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza. Non usi TEPADINA in gravidanza.

Durante il trattamento con TEPADINA sia gli uomini che le donne devono usare mezzi di contraccezione efficaci. Gli uomini non devono procreare durante il trattamento con TEPADINA e nell'anno successivo all'interruzione del trattamento.

Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Come misura precauzionale, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con TEPADINA.

TEPADINA può compromettere la fertilità maschile e femminile. Si raccomanda ai pazienti di sesso maschile di effettuare la conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' probabile che alcune reazioni avverse di tiotepa come vertigini, cefalea e visione offuscata possano alterare la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se avverte questi sintomi, non guidi veicoli e non usi macchinari.

TEPADINA contiene sodio

Questo medicinale contiene 1 418 mg (61,6 mmol) di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni sacca. Questo equivale al 70,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare TEPADINA

Il medico calolerà il dosaggio a seconda della superficie corporea, o del peso, e della malattia.

Come si somministra TEPADINA

TEPADINA è somministrata da un operatore sanitario qualificato mediante infusione endovenosa (flebo in una vena) dopo la diluizione del singolo flaconcino. Ogni infusione durerà 2-4 ore.

Frequenza di somministrazione

Le infusioni saranno somministrate ogni 12 o 24 ore. Il trattamento può durare fino a 5 giorni. La frequenza di somministrazione e la durata del trattamento dipendono dalla malattia.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, TEPADINA può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I più gravi effetti indesiderati della terapia con TEPADINA o della procedura di trapianto includono:

- riduzione della conta delle cellule del sangue circolanti (effetto voluto del medicinale per prepararla all'infusione per il trapianto)
- infezione
- disturbi al fegato, tra cui l'ostruzione di una vena del fegato
- il trapianto attacca l'organismo (malattia del trapianto contro l'ospite)
- complicanze respiratorie

Il medico controllerà regolarmente la conta delle cellule del sangue e gli enzimi del fegato per individuare e controllare tali eventi.

Gli effetti indesiderati di TEPADINA possono verificarsi con varie frequenze, definite come segue.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10)

- maggiore predisposizione alle infezioni
- stato infiammatorio che coinvolge l'intero corpo (sepsi)
- ridotta conta di globuli bianchi, piastrine e globuli rossi (anemia)
- le cellule trapiantate attaccano l'organismo (malattia del trapianto contro l'ospite)
- vertigini, mal di testa, visione offuscata
- tremore incontrollato del corpo (convulsioni)
- sensazione di formicolio, pizzicore e intorpidimento (parestesia)
- perdita parziale del movimento
- arresto cardiaco
- nausea, vomito, diarrea
- infiammazione della mucosa della bocca (mucosite)
- irritazione dello stomaco, dell'esofago e dell'intestino
- infiammazione del colon
- anoressia, calo dell'appetito
- alto livello di glucosio nel sangue
- eruzione cutanea, prurito, desquamazione
- alterazione del colore della pelle (da non confondere con l'ittero - vedere sotto)
- arrossamento della pelle (eritema)
- perdita di capelli
- dolori addominali e alla schiena, dolori
- dolori muscolari e articolari
- attività elettriche anormali del cuore (aritmia)
- infiammazione del tessuto polmonare
- fegato ingrossato
- funzione organica alterata
- ostruzione di una vena epatica (VOD - veno occlusive disease, malattia veno-occlusiva)
- ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero)
- diminuzione dell'udito
- ostruzione linfatica
- alta pressione sanguigna
- incremento degli enzimi del fegato, renali e digestivi
- elettroliti del sangue anormali
- aumento di peso
- febbre, debolezza, brividi
- sanguinamento (emorragia)
- sangue dal naso
- gonfiore generale dovuto alla ritenzione di liquidi (edema)
- dolore o infiammazione al sito di iniezione
- infezione dell'occhio (congiuntivite)
- ridotta conta di spermatozoi
- sanguinamento vaginale
- assenza del ciclo mestruale (amenorrea)
- perdita della memoria
- ritardo dell'aumento del peso e della crescita in altezza
- disfunzioni della vescica
- diminuzione della produzione di testosterone
- produzione insufficiente degli ormoni tiroidei
- ridotta attività della ghiandola pituitaria
- stato confusionale

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- ansia, confusione
- rigonfiamento anormale verso l'esterno di una delle arterie cerebrali (aneurisma intracranico)
- elevata creatinina
- reazioni allergiche
- occlusione di un vaso sanguigno (embolia)
- disturbi del ritmo cardiaco
- alterazione della funzionalità cardiaca
- alterazione della funzionalità cardiovascolare
- carenza d'ossigeno
- accumulo di fluidi nei polmoni (edema polmonare)
- sanguinamento polmonare
- arresto respiratorio
- sangue nell'urina (ematuria) e insufficienza renale moderata
- infiammazione della vescica urinaria
- difficoltà ad urinare e diminuzione della quantità di urina (disuria e oliguria)
- aumento della quantità di composti azotati nel sangue (aumento del BUN)
- cataratta
- alterazione della funzionalità del fegato
- emorragia cerebrale
- tosse
- stipsi e disturbi allo stomaco
- ostruzione intestinale
- perforazione dello stomaco
- alterazione del tono muscolare
- mancanza di coordinazione dei movimenti muscolari
- lividi dovuti a bassa conta piastrinica
- sintomi della menopausa
- cancro (secondo tumore primario)
- funzione cerebrale anormale
- infertilità maschile e femminile

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- infiammazione ed esfoliazione della pelle (psoriasi eritrodermica)
- delirio, nervosismo, allucinazioni, agitazione
- ulcera gastrointestinale
- infiammazione del tessuto miocardico (miocardite)
- condizioni cardiache anormali (cardiomiopatia)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- aumentata pressione del sangue nelle arterie (vasi sanguigni) dei polmoni (ipertensione arteriosa polmonare);
- gravi danni alla pelle (ad esempio, lesioni gravi, vescicole, etc.) che possono interessare tutta la superficie corporea e che possono anche essere pericolosi per la vita.
- danni a una componente del cervello (la cosiddetta materia bianca) che possono anche essere pericolosi per la vita (leucoencefalopatia).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere/a. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TEPADINA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi TEPADINA dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione, sull'etichetta dell'involucro di alluminio e sulla sacca, dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

Dopo l'attivazione e la ricostituzione della sacca, il prodotto è stabile fino a 168 ore se conservato a 2 °C -8 °C e fino a 56 ore se conservato a 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TEPADINA

- Il principio attivo è tiotepa..

Una sacca contiene 400 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

- Gli altri componenti sono sodio cloruro e acqua per soluzioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "TEPADINA contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di TEPADINA e contenuto della confezione

TEPADINA è fornito in una sacca a due camere contenenti una 400 mg di polvere e l'altra 400 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Dopo la ricostituzione la sacca contiene una soluzione per infusione limpida e incolore.

Ogni sacca è confezionata in un involucro di alluminio.

Confezione da 1 sacca.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39-02 40700445

adienne@adienne.com

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tél: +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

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf.: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato:

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i Medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE

TEPADINA 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Tiotepa

Leggere queste istruzioni prima di preparare e somministrare TEPADINA.

1. PRESENTAZIONE

Una sacca contiene 400 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

TEPADINA deve essere ricostituito prima della somministrazione.

2. POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE

Calcolo della dose di TEPADINA

TEPADINA è somministrato a dosaggi diversi in associazione con altri medicinali chemioterapici prima del convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (*haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) in pazienti con patologie ematologiche o tumori solidi.

La posologia indicata di TEPADINA, nei pazienti adulti e pediatrici, dipende dal tipo di HPCT (autologo o allogenico) e dalla patologia.

Se necessario, deve essere eseguito un aggiustamento della dose di TEPADINA in base all'applicazione specifica.

Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia superiore a 400 mg ma inferiore ad un multiplo di tale valore, l'utilizzatore deve aggiungere i mg necessari dai flaconcini di TEPADINA usando la porta dedicata di TEPADINA 400 mg (Passaggio 5 delle Istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo).

Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia inferiore a 400 mg, l'utilizzatore deve rimuovere i mg non necessari della soluzione da 1 mg/mL completamente ricostituita o impostare una pompa da infusione con la quantità in mL di medicinale da somministrare.

Posologia negli adulti

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLA

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 2 fino a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA MAMMARIO

La dose raccomandata varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 3 a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 3 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA OVARICO

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 500 mg/m² (13,51 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI A CELLULE GERMINALI

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata nel linfoma è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 185 mg/m² (5 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Posologia nei pazienti pediatrici

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 150 mg/m²/giorno (6 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI CEREBRALI

La dose raccomandata varia da 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata varia da 200 mg/m²/giorno (8 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CITOPENIA REFRATTARIA

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogeneo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MALATTIE GENETICHE

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogeneo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

ANEMIA DREPANOCITICA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogeneo senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Attivazione della sacca e ricostituzione

TEPADINA 400 mg deve essere ricostituita con 400 mL soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). La soluzione finale ricostituita si ottiene dopo aver rotto il sigillo rimovibile della sacca a doppia camera ed averne miscelato i contenuti (polvere e solvente) fino alla completa dissoluzione della polvere.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

Devono essere usate solo le soluzioni incolori, prive di materiale particellare.

Non usare questo medicinale se si notano segni visibili di deterioramento.

Somministrazione

La soluzione per infusione di TEPADINA dev'essere controllata visivamente in modo da escludere la presenza di materiale particellare prima della somministrazione. Eliminare le soluzioni contenenti un precipitato.

La soluzione per infusione deve essere somministrata ai pazienti mediante un set di infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm. Il filtraggio non altera il potere della soluzione.

Somministrare TEPADINA in maniera asettica mediante infusione di 2-4 ore a temperatura ambiente (circa 25°C) e in condizioni di luce normali.

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

3. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Aspetti generali

Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire le procedure appropriate. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, e preferibilmente l'impiego di una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale.

Come per altri composti citotossici, è necessario prestare estrema attenzione nella manipolazione e preparazione delle soluzioni di TEPADINA, per evitare il contatto accidentale con la pelle o con le membrane delle mucose. Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale di tiotepa con le membrane delle mucose, si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua.

Smaltimento

TEPADINA è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

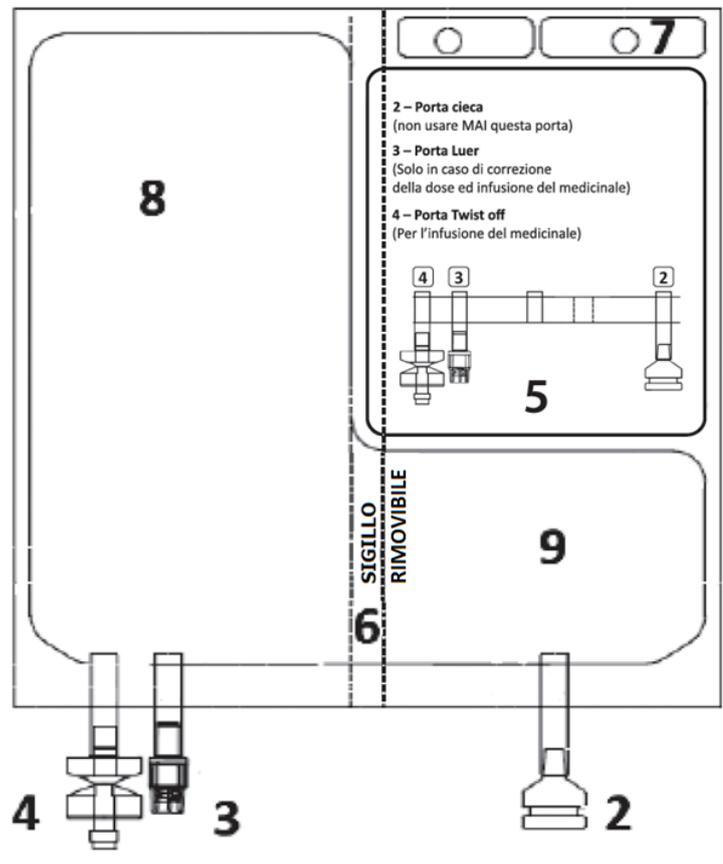
Figura A

1 - Tacca dell'involucro esterno



Figura B

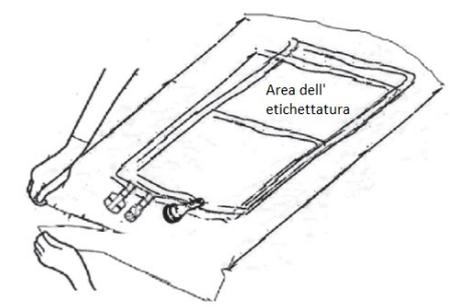
- 2 – Porta cieca (non usare MAI questa porta)**
- 3 – Porta Luer**
- 4 – Porta Twist off**
- 5 – Area dell'etichettatura**
- 6 – Sigillo rimovibile (Deve essere rotto per attivare la sacca)**
- 7 – Foro (Per appendere la sacca)**
- 8 – Camera del solvente**
- 9 – Camera della polvere**



1 – RIMUOVERE L'INVOLUCRO ESTERNO

- a) Posizionare la sacca su una superficie pulita e stabile prima di aprirla.
- b) Strappare l'involucro esterno partendo dalla tacca posizionata vicino alle porte (Figura A - punto 1).
- c) Strappare il lato corto per accedere alla sacca interna come da Figura C.

Figura C



- d) Rimuovere la sacca flessibile a doppia camera dal confezionamento secondario in alluminio e distendere la sacca Figura D.

Figura D



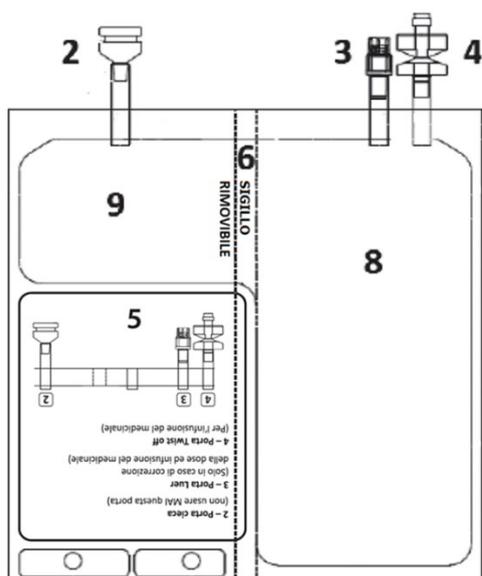
2 – ISPEZIONARE LA SACCA PRIMA DELL'ATTIVAZIONE.

Posizionare la sacca su una superficie pulita e stabile con il lato scritto verso l'alto e le porte rivolte dalla parte opposta dell'utilizzatore, come da Figura E.

Controllare che non vi sia liquido o fuoriuscita di prodotto dalle porte di connessione 2, 3, 4 e dalla camera 8, 9.

Controllare l'integrità del sigillo rimovibile 6, verificando l'assenza di liquido nella camera 9.

Figura E

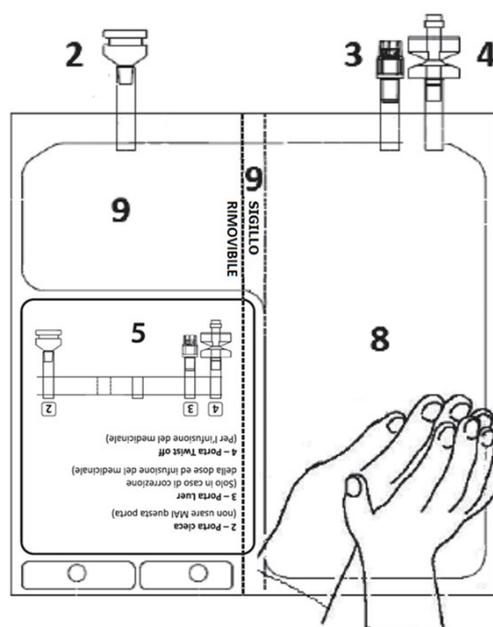


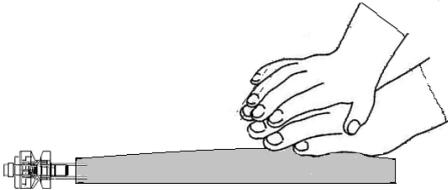
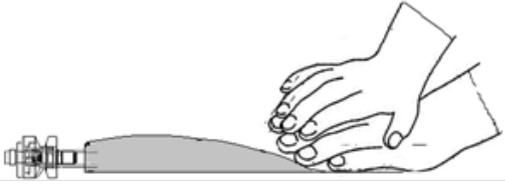
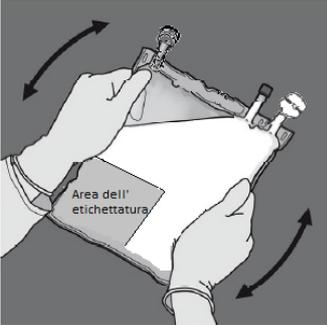
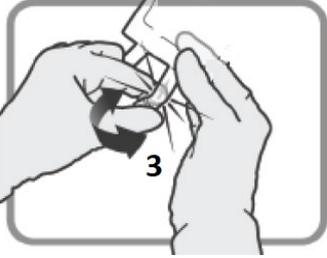
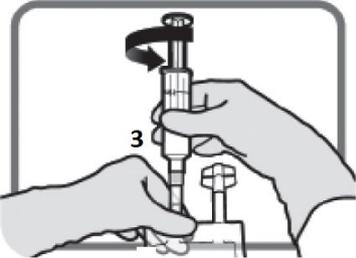
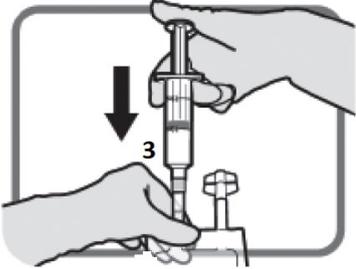
3 – ATTIVARE LA SACCA

Sovrapporre le mani sulla porzione inferiore della camera 8 (come da Figura F).

Premere saldamente in modo da applicare una pressione uniforme fino a quando il sigillo rimovibile 6 è completamente attivato (possono volerci fino a 5 secondi di pressione continua per rompere il sigillo rimovibile 6).

Figura F



SACCA PRIMA DELL'ATTIVAZIONE	SACCA DOPO L'ATTIVAZIONE	
<p>Figura G</p> 	<p>Figura H</p> 	
<p>NON strizzare o premere con forza.</p>	<p>Figura I</p> 	
4 – ISPEZIONARE LA SACCA PER CONFERMARE L'ATTIVAZIONE.		
<p>Controllare che il sigillo rimovibile 6 sia adesso completamente attivato. Le camere 8 e 9 sono unite.</p> <p>Figura J</p> 	<p>Mescolare delicatamente fino alla dissoluzione completa del prodotto.</p> <p>Figura K</p> 	
5 – AGGIUSTAMENTO DELLA DOSE - Consultare i paragrafi 2. "Posologia e modo di somministrazione" e 3. "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione"		
<p>Nel caso in cui sia necessaria una correzione della dose, identificare la Porta Luer 3. Rimuovere il tappo di plastica dalla Porta Luer.</p> <p>Figura L</p> 	<p>Avvitare il dispositivo luer lock come da Figura M. Non usare dispositivi impropri non luer lock sulla porta 3.</p> <p>Figura M</p>  <p>Assicurarsi che la connessione sia completamente alloggiata e stretta.</p>	<p>Eseguire l'aggiustamento della dose come descritto nei paragrafi 2 e 3.</p> <p>Figura N</p>  <p>Alla fine dell'operazione, svitare il dispositivo. Posizionare il tappo di plastica sulla Porta Luer 3 prima di procedere con l'infusione.</p>

6 – CONNESSIONE - Il set da infusione può essere connesso alla sacca mediante il connettore luer o il connettore spike.

OPZIONE A - CONNESSIONE CON SPIKE

Identificare la Porta Twist off **4** nel caso di set da infusione spike.

Svitare il tappo di plastica prima di inserire lo spike.

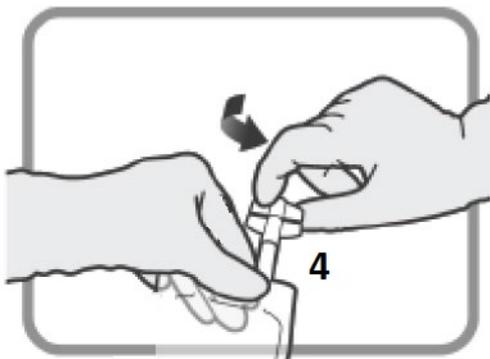


Figura O

Inserire il connettore spike.

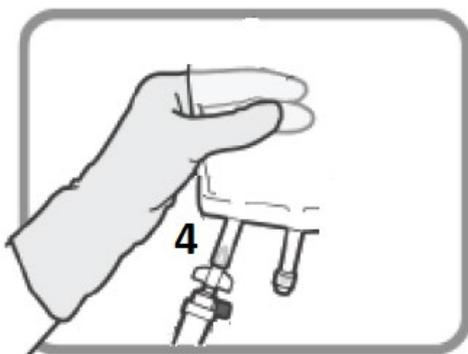


Figura P

OPZIONE B - CONNESSIONE LUER

Selezionare la porta con tappo luer **3** nel caso di set da infusione con connettore luer.

Rimuovere il tappo di plastica della Porta Luer **3** prima di collegare il connettore luer.

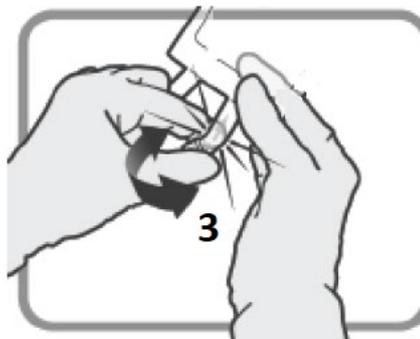


Figura Q

Inserire il connettore luer.

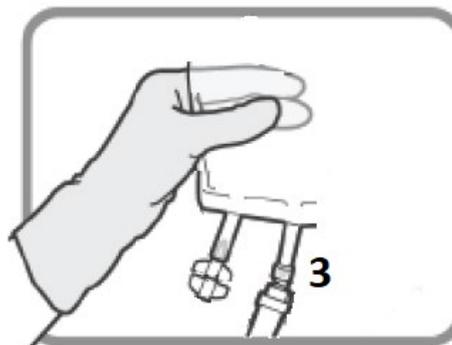


Figura R

Assicurarsi che la connessione sia completamente alloggiata e stretta.

7 – APPENDERE LA SACCA

Appendere la sacca dal foro **7**.

Figura S

