Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru TEPADINA, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/001046/IB/0051/G).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/TEPADINA

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Un flacon de pulbere conţine tiotepa 15 mg.

În urma reconstituirii cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluţie conţine 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Un flacon de pulbere conţine tiotepa 100 mg.

În urma reconstituirii cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluţie conţine 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

Pulbere albă cristalină.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

TEPADINA este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice:

* cu sau fără iradierea totală a corpului (TBI), ca tratament de pregătire înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice alogene sau autologe (HPCT) în afecţiuni hematologice la pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii;
* când chimioterapia în doză mare însoţită de HPCT este indicată pentru tratamentul tumorilor solide la pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii.

4.2 Doze şi mod de administrare

Administrarea TEPADINA trebuie supravegheată de un medic cu experienţă în tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice.

Doze

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice, la pacienţi cu afecţiuni hematologice sau tumori solide înainte de HPCT.

Dozele de TEPADINA sunt recomandate, la pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii, în funcţie de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) şi de afecţiune.

*Adulţi*

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE:*

*Afecţiuni hematologice*

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2 / zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2 / zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2 / zi (3,38 mg/kg / zi) la 300 mg/m2 / zi (8,10 mg/kg / zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m2 / zi (5 mg/kg / zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2 / zi (4,05 mg/kg / zi) la 250 mg/m2 / zi (6,76 mg/kg /zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*Tumori solide*

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m2 (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE:*

*Afecţiuni hematologice*

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogen cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m2 (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într‑una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*Copii şi adolescenţi*

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE:*

*Tumori solide*

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m2/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE:*

*Afecţiuni hematologice*

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m2/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECŢIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu au fost efectuate studii la pacienţi cu insuficienţă renală. Deoarece tiotepa şi metaboliţii săi se excretă într-o mică măsură în urină, nu se recomandă modificarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Cu toate acestea, se recomandă prudenţă (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Insuficienţă hepatică*

Tiotepa nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudenţă când tiotepa se administrează la pacienţi cu afectare preexistentă a funcţiei hepatice, în special la cei cu insuficienţă hepatică severă. Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul modificărilor tranzitorii ale parametrilor hepatici (vezi pct. 4.4).

*Pacienţi vârstnici*

Administrarea tiotepa nu a fost investigată în mod special la pacienţi vârstnici. Cu toate acestea, în studiile clinice, o proporţie de pacienţi cu vârsta peste 65 de ani au primit aceeaşi doză cumulativă ca şi ceilalţi pacienţi. Nu s-a considerat necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

TEPADINA trebuie administrat de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 2-4 ore printr-un cateter venos central.

Fiecare flacon de TEPADINA trebuie reconstituit cu 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) sau 10 ml (TEPADINA 100 mg)apă sterilă pentru preparate injectabile. Volumul total al flacoanelor reconstituite care urmează a fi administrate trebuie apoi diluat în 500 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de administrare (1000 ml dacă doza depăşeşte 500 mg). La copii, în cazul în care doza nu depăşeşte 250 mg, poate fi folosit un volum adecvat de soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obţine concentraţia TEPADINA finală între 0,5 şi 1 mg/ml.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea şi diluarea medicamentului suplimentară înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

*Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea* *medicamentului*

Se pot produce reacţii topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. Prin urmare, se recomandă utilizarea de mănuşi la prepararea soluţiei perfuzabile. Dacă soluţia de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun şi apă din abundenţă. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundenţă (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă.

Sarcina şi alăptarea (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă cu vaccinul împotriva febrei galbene şi cu vaccinurile antibacteriene şi cu virusuri vii (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Consecinţa tratamentului cu tiotepa la doza şi schema de administrare recomandate o reprezintă mielosupresia profundă, care se produce la toţi pacienţii. Se pot dezvolta forme severe de granulocitopenie, trombocitopenie, anemie sau orice combinaţie dintre acestea. Trebuie să se efectueze frecvent hemoleucograme complete, incluzând leucograme diferenţiale şi determinarea numărului de trombocite, în timpul tratamentului şi până la recuperare. Conform indicaţiilor medicale trebuie să se efectueze transfuzii cu masă trombocitară şi eritrocitară, precum şi să se utilizeze factori de creştere precum factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Se recomandă leucograme şi determinări zilnice ale numărului de trombocite în timpul terapiei cu tiotepa şi post-transplant timp de cel puţin 30 de zile.

Utilizarea profilactică sau empirică a antiinfecţioaselor (bacteriene, micotice, virale) trebuie avută în vedere pentru prevenirea şi abordarea terapeutică a infecţiilor în timpul perioadei neutropenice.

Tiotepa nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudenţă când tiotepa se administrează la pacienţi cu afectare preexistentă a funcţiei hepatice, în special la cei cu insuficienţă hepatică severă. La tratarea acestor pacienţi, se recomandă monitorizarea cu regularitate a transaminazelor serice, a fosfatazei alcaline şi a bilirubinei în urma transplantului, pentru detectarea timpurie a hepatotoxicităţii.

Pacienţii care au efectuat în prealabil radioterapie, minim trei cicluri de chimioterapie sau transplant prealabil de celule precursoare pot fi expuşi unui risc crescut de boală veno-ocluzivă hepatică (vezi pct. 4.8).

Trebuie dat dovadă de prudenţă la pacienţii cu antecedente de afecţiuni cardiace, iar funcţia cardiacă trebuie monitorizată cu regularitate la pacienţii trataţi cu tiotepa.

Este necesară prudenţă la pacienţi cu antecedente de boli renale şi trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a funcţiei renale în timpul terapiei cu tiotepa.

Tiotepa ar putea induce toxicitate pulmonară care ar putea avea un efect aditiv la efectele produse de alţi agenţi citotoxici (busulfan, fludarabină şi ciclofosfamidă) (vezi pct. 4.8).

Iradierea cerebrală anterioară sau iradierea craniospinală poate contribui la reacţii toxice severe (de exemplu, encefalopatie).

Pacientului trebuie să i se explice riscul crescut de neoplazie secundară cu tiotepa, un cunoscut agent cancerigen la om.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu vaccinuri vii atenuate (cu excepţia vaccinurilor împotriva febrei galbene), fenitoină şi fosfenitoină (vezi pct. 4.5).

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamida când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiaşi tratament de pregătire. TEPADINA trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării concomitente de tiotepa şi inhibitori ai CYP2B6 sau CYP3A4, pacienţii trebuie monitorizaţi clinic cu atenţie (vezi pct. 4.5).

Ca majoritatea agenţilor alchilanţi, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbaţi sau la femei. Pacienţii bărbaţi trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de iniţierea terapiei şi nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului şi timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacţiuni specifice cu tiotepa

Vaccinurile antibacteriene şi cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un agent chimioterapic imunosupresiv şi trebuie să treacă cel puţin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Tiotepa pare să fie metabolizat prin CYP2B6 şi CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP2B6 (de exemplu, clopidogrel şi ticlopidină) sau CYP3A4 (de exemplu, antimicotice azolice, macrolide, precum eritromicină, claritromicină, telitromicină şi inhibitori de protează) poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale tiotepa şi eventual scăderea concentraţiilor metabolitului activ TEPA. Administrarea concomitentă de inductori ai citocromului P450 (cum ar fi rifampicină, carbamazepină, fenobarbital) poate accelera metabolizarea tiotepa, ducând la concentraţii plasmatice crescute ale metabolitului activ. Prin urmare, în timpul administrării concomitente de tiotepa şi aceste medicamente, pacienţii trebuie monitorizaţi clinic cu atenţie.

Tiotepa este un inhibitor slab al CYP2B6 şi, ca urmare, poate creşte concentraţiile plasmatice ale substanţelor metabolizate prin CYP2B6, cum ar fi ifosfamidă, tamoxifen, bupropion, efavirenz şi ciclofosfamidă. CYP2B6 catalizează conversia metabolică a ciclofosfamidei în forma sa activă, 4‑hidroxiciclofosfamidă (4-OHCP), iar administrarea concomitentă de tiotepa poate determina aşadar scăderea concentraţiilor 4‑OHCP active. Prin urmare, trebuie să se asigure monitorizare clinică în timpul administrării concomitente a tiotepa şi acestor medicamente.

Administrarea concomitentă este contraindicată

Vaccinul împotriva febrei galbene: risc de boală generalizată fatală indusă de vaccin.

În general, vaccinurile antibacteriene şi cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un chimioterapic imunosupresiv şi trebuie să treacă cel puţin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Vaccinuri vii atenuate (cu excepţia celui împotriva febrei galbene): risc de boală sistemică, posibil fatală. Acest risc este mai mare la subiecţii care prezintă deja imunosupresie din cauza afecţiunii preexistente.

În schimb trebuie să se utilizeze un vaccin cu virus inactivat ori de câte ori este posibil (poliomielită).

Fenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor cauzat de diminuarea absorbţiei digestive a fenitoinei de către medicamentul citotoxic sau risc de creştere a toxicităţii şi de pierdere a eficacităţii medicamentului citotoxic datorită metabolizării hepatice intensificate de către fenitoină.

Administrare concomitentă trebuie avută în vedere

Ciclosporină, tacrolimus: imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Chimioterapicele alchilante, inclusiv tiotepa, inhibă pseudocolinesteraza plasmatică cu 35% - 70%. Acţiunea succinilcolinei poate fi prelungită cu 5 până la 15 minute.

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamida când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiaşi tratament de pregătire. TEPADINA trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă.

Administrarea concomitentă de tiotepa şi alte medicamente mielosupresive sau mielotoxice (adică, ciclofosfamidă, melfalan, busulfan, fludarabină, treosulfan) poate potenţa riscul de reacţii adverse hematologice datorită suprapunerii profilurilor de toxicitate ale acestor medicamente.

Interacţiune comună tuturor medicamentelor citotoxice

Ca urmare a creşterii riscului trombotic în caz de neoplazie, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecvent. Variabilitatea intraindividuală mare a statusului coagulării în timpul neoplaziei şi potenţiala interacţiune dintre anticoagulantele orale şi chimioterapia antineoplazică necesită, dacă se decide să se trateze pacientul cu anticoagulante orale, creşterea frecvenţei de monitorizare a INR (raportul normalizat internaţional).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femeile de vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi un test de sarcină trebuie efectuat înainte de începerea tratamentului. Pacienţii bărbaţi nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului şi timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea tiotepa la femeile gravide. În studiile preclinice, s-a demonstrat că tiotepa, ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, cauzează letalitate embriofetală şi teratogenitate (vezi pct. 5.3). Prin urmare, tiotepa este contraindicat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă tiotepa se excretă în laptele matern la om. Ca urmare a proprietăţilor sale farmacologice şi potenţialei toxicităţi pentru nou născut / sugarul hrănit la sân, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu tiotepa.

Fertilitatea

Ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbaţi şi femei.

Pacienţii bărbaţi trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de iniţierea terapiei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

TEPADINA are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Există probabilitatea ca anumite reacţii adverse la tiotepa, precum ameţeală, cefalee şi vedere înceţoşată, să afecteze aceste funcţii.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranţa utilizării tiotepa a fost examinată printr-o evaluare a evenimentelor adverse raportate în datele publicate din studiile clinice. În aceste studii, un număr total de 6588 pacienţi adulţi şi 902 copii şi adolescenţi au primit tiotepa pentru tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice.

Toxicităţi grave care au afectat sistemele hematologic, hepatic şi respirator au fost considerate consecinţe previzibile ale regimului de pregătire şi procesului de transplantare. Acestea includ infecţie şi boala grefă-contra-gazdă (GVHD) care, deşi nu au fost direct asociate, au reprezentat cauzele majore ale morbidităţii şi mortalităţii, în special în cazul HPCT cu celule alogene.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la diferitele tratamente de pregătire incluzând tiotepa sunt: infecţii, citopenie, GvHD acută şi GvHD cronică, tulburări gastro-intestinale, cistită hemoragică și inflamaţia mucoaselor.

*Leucoencefalopatie*

După tratamentul cu tiotepa s-au observat cazuri de leucoencefalopatie la pacienții adulți, copii și adolescenți cu multiple tratamente chimioterapeutice anterioare, inclusiv metotrexat și radioterapie. Unele cazuri au avut rezultate letale.

Tabelul reacțiilor adverse

*Adulți*

Reacţiile adverse considerate a fi cel puţin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la pacienţi adulţi mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (de la ≥1/100 la <1/10), mai puţin frecvente (de la ≥1/1 000 la <1/100), rare (de la ≥1/10 000 la <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| **Clasă de aparate, sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Cu frecvenţă necunoscută** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Predispoziţie crescută la infecţii  Sepsis |  | Sindrom de şoc toxic |  |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi) |  | Neoplazie secundară asociată tratamentului |  |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Leucopenie  Trombocitopenie  Neutropenie febrilă  Anemie  Pancitopenie  Granulocitopenie |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Boală grefă-contra-gazdă acută  Boală grefă-contra-gazdă cronică | Hipersensibilitate |  |  |
| Tulburări endocrine |  | Hipopituitarism |  |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Anorexie  Apetit alimentar scăzut Hiperglicemie |  |  |  |
| Tulburări psihice | Stare de confuzie  Modificări ale stării psihice | Anxietate | Delir  Nervozitate  Halucinaţii  Agitaţie |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | Ameţeală  Cefalee  Vedere înceţoşată  Encefalopatie  Convulsii  Parestezie | Anevrism intracranian  Tulburare extrapiramidală  Tulburare cognitivă  Hemoragie cerebrală |  | Leucoencefalo-patie |
| Tulburări oculare | Conjunctivită | Cataractă |  |  |
| Tulburări acustice şi vestibulare | Tulburări de auz  Ototoxicitate  Acufene |  |  |  |
| Tulburări cardiace | Aritmie | Tahicardie  Insuficienţă cardiacă | Cardiomiopatie  Miocardită |  |
| Tulburări vasculare | Limfedem  Hipertensiune arterială | Hemoragie  Embolie |  |  |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Sindromul pneumoniei idiopatice  Epistaxis | Edem pulmonar  Tuse  Pneumonită | Hipoxie |  |
| Tulburări gastro-intestinale | Greaţă  Stomatită  Esofagită  Vărsături  Diaree  Dispepsie  Dureri abdominale  Enterită  Colită | Constipaţie  Perforaţie gastro-intestinală  Ileus | Ulcer gastro-intestinal |  |
| Tulburări hepatobiliare | Boală veno-ocluzivă hepatică  Hepatomegalie  Icter |  |  |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Erupţii cutanate tranzitorii  Prurit  Alopecie | Eritem | Tulburări de pigmentare  Psoriazis eritrodermic | Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Dureri dorsale  Mialgie  Artralgie |  |  |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Cistită hemoragică | Disurie  Oligurie  Insuficienţă renală  Cistită  Hematurie |  |  |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | Azoospermie Amenoree  Hemoragie vaginală | Simptome de menopauză  Infertilitate la femei  Infertilitate la bărbaţi |  |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Febră  Astenie  Frisoane  Edem generalizat  Inflamarea locului de injectare  Durere la locul de injectare  Inflamare a mucoaselor | Insuficienţă multiplă de organe  Durere |  |  |
| Investigaţii diagnostice | Creştere în greutate  Creştere a valorii bilirubinei sanguine  Creştere a valorilor transaminazelor  Creştere a valorii amilazei sanguine | Creştere a valorii creatininei sanguine  Creştere a uremiei  Creştere a valorii gama-glutamil­transferazei  Creştere a valorii fosfatazei alcaline din sânge  Creştere a valorii aspartat aminotransferazei |  |  |

*Copii şi adolescenţi*

Reacţiile adverse considerate a fi cel puţin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la copii şi adolescenţi mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (de la ≥1/100 la <1/10), mai puţin frecvente (de la ≥1/1 000 la <1/100), rare (de la ≥1/10 000 la <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| **Clasă de aparate, sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Cu frecvenţă necunoscută** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Predispoziţie crescută la infecţii  Sepsis | Purpură trombocitopenică |  |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi) |  | Neoplazie secundară asociată tratamentului |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Trombocitopenie  Neutropenie febrilă  Anemie  Pancitopenie  Granulocitopenie |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Boală grefă-contra-gazdă acută  Boală grefă-contra-gazdă cronică |  |  |
| Tulburări endocrine | Hipopituitarism Hipogonadism  Hipotiroidism |  |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Anorexie  Hiperglicemie |  |  |
| Tulburări psihice | Modificări ale stării psihice | Tulburare psihică datorată unei afecţiuni medicale generale |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee  Encefalopatie  Convulsii  Hemoragie cerebrală  Afectarea memoriei  Pareză | Ataxie | Leucoencefalo-patie |
| Tulburări acustice şi vestibulare | Tulburări de auz |  |  |
| Tulburări cardiace | Stop cardiac | Insuficienţă cardiovasculară  Insuficienţă cardiacă |  |
| Tulburări vasculare | Hemoragie | Hipertensiune arterială |  |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Pneumonită | Sindromul pneumoniei idiopatice  Hemoragie pulmonară  Edem pulmonar  Epistaxis  Hipoxie  Stop respirator | Hipertensiune arterială pulmonară |
| Tulburări gastro-intestinale | Greaţă  Stomatită  Vărsături  Diaree  Dureri abdominale | Enterită  Ocluzie intestinală |  |
| Tulburări hepatobiliare | Boală veno-ocluzivă hepatică | Insuficienţă hepatică |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Erupţii cutanate tranzitorii  Eritem  Descuamare  Tulburări de pigmentare |  | Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Retard de creştere |  |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Afecţiuni ale vezicii urinare | Insuficienţă renală  Cistită hemoragică |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Pirexie  Inflamare a mucoaselor Durere  Insuficienţă multiplă de organe |  |  |
| Investigaţii diagnostice | Creştere a valorii bilirubinei sanguine  Creştere a valorilor transaminazelor  Creştere a valorii creatininei sanguine  Creştere a valorii aspartat aminotransferazei  Creştere a valorii alanin aminotransferazei | Creştere a uremiei  Valori anormale ale electroliţilor sanguini  Creştere a raportului timpului de protrombină |  |

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu supradoze de thiotepa. Cele mai importante reacţii adverse preconizate în caz de supradozaj sunt mieloablaţia şi pancitopenia.

Nu există niciun antidot cunoscut pentru tiotepa.

Statusul hematologic trebuie monitorizat cu atenţie şi trebuie instituite măsuri de susţinere energice, după cum este necesar din punct de vedere medical.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, agenți alchilanți, codul ATC: L01AC01

Mecanism de acţiune

Tiotepa este un medicament citotoxic polifuncţional înrudit din punct de vedere chimic şi farmacologic cu nitrogen-muştar. Se consideră că acţiunea radiomimetică a tiotepa are loc prin eliberarea radicalilor etileniminici care, ca şi în cazul terapiei prin iradiere, rup legăturile de ADN, de exemplu, prin alchilarea guaninei la nivelul N-7, ruperea legăturii dintre baza purinică şi zahăr şi eliberarea guaninei alchilate.

Siguranţă şi eficacitate clinică

Tratamentul de pregătire trebuie să asigure citoreducţia şi, în mod ideal, eradicarea bolii. Tiotepa are ca toxicitate limitantă a dozei ablaţia medulară, permiţând o creştere semnificativă a dozei cu infuzia de HPCT cu celule autologe. În cazul HPCT cu celule alogene, tratamentul de pregătire trebuie să fie suficient de imunosupresiv şi mieloablativ pentru a contracara respingerea grefei de către gazdă. Datorită caracteristicilor sale înalt mieloablative, tiotepa măreşte imunosupresia şi mieloablaţia primitorului, consolidând astfel prinderea transplantului; acest lucru compensează pierderea efectelor GvL (grefă-contra-leucemie) asociate cu GvHD.Ca medicament alchilant,tiotepa produce cea mai profundă inhibare a creşterii celulelor tumorale *in vitro* cu cea mai redusă creştere a concentraţiei de medicament. Datorită lipsei sale de toxicitate extramedulară în pofida creşterii dozei dincolo de limitele dozelor mielotoxice, tiotepa a fost utilizat decenii la rând în asociere cu alte medicamente chimioterapice înainte de HPCT cu celule autologe şi alogene.

Rezultatele studiilor clinice publicate care confirmă eficacitatea tiotepa sunt prezentate pe scurt, astfel:

HPCT cu celule autologe

*Afecţiuni hematologice*

*Prinderea transplantului:* Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative.

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* A fost raportat un procent estimat de 43% la cinci ani, confirmând faptul că tratamentele de pregătire care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficace pentru tratarea pacienţilor cu afecţiuni hematologice.

*Recidivă*: La toate tratamentele de pregătire care conţin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent de 60% sau mai mic, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacităţii. La unele din tratamentele de pregătire evaluate, au fost, de asemenea, raportate rate de recidivă mai mici de 60% la 5 ani.

*Supravieţuirea totală (ST):* ST s-a situat între 29% şi 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 22 şi 63 de luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 2,5% şi 29%. Valorile MAT s-au situat între 0% şi 21% la 1 an, confirmând siguranţa tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienţi adulţi cu afecţiuni hematologice.

*Tumori solide*

*Prinderea transplantului:* Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative.

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an confirmă că tratamentele de pregătire care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă opţiuni eficace pentru tratarea pacienţilor cu tumori solide.

*Recidivă*: La toate tratamentele de pregătire care conţin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 60%, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacităţii. În unele cazuri, au fost raportate rate de recidivă de 35% şi 45% la 5 ani, respectiv, 6 ani.

*Supravieţuirea totală:* ST s-a situat între 30% şi 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 11,7 şi 87 de luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% şi 2%. Valorile MAT s-au situat între 0% şi 7,4%, confirmând siguranţa tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienţi adulţi cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

*Afecţiuni hematologice*

*Prinderea transplantului:* Prinderea transplantului a fost obţinută (92%-100%) cu toate tratamentele de pregătire raportate şi s-a considerat că s-a produs la momentul prevăzut. Prin urmare, se poate concluziona că tratamentele de pregătire incluzând tiotepa sunt mieloablative.

*GvHD (boală grefă-contra-gazdă):* toate tratamentele de pregătire evaluate au asigurat o incidenţă mică de GvHD acută de gradele III-IV (între 4% şi 24%).

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an şi până la 5 ani confirmă că tratamentele de pregătire care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă opţiuni eficace pentru tratarea pacienţilor cu afecţiuni hematologice.

*Recidivă*: La toate tratamentele de pregătire care conţin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 40% (care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacităţii). În unele cazuri, au fost raportate, de asemenea, rate de recidivă mai mici de 40% la 5 ani şi 10 ani.

*Supravieţuirea totală:* ST s-a situat între 31% şi 81% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 7,3 şi 120 de luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: au fost raportate valori mici, confirmând siguranţa tratamentelor de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la pacienţi adulţi cu afecţiuni hematologice.

*Copii şi adolescenţi*

HPCT cu celule autologe

*Tumori solide*

*Prinderea transplantului:* A fost obţinută cu toate regimurile de pregătire raportate incluzând tiotepa.

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* Cu o perioadă de urmărire de 36 până la 57 de luni, SFB s-a situat între 46% şi 70% în studiile raportate. Având în vedere că toţi pacienţii au fost trataţi pentru tumori solide cu risc mare, rezultatele SFB confirmă că tratamentele de condiţionare care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficace pentru tratarea copiilor şi adolescenţilor cu tumori solide.

*Recidivă*: În toate regimurile de pregătire raportate care conţin tiotepa, ratele de recidivă la 12 până la 57 de luni s-au situat între 33% şi 57%. Având în vedere că toţi pacienţii prezintă tumori solide recidivante sau cu prognostic slab, aceste rate confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa.

*Supravieţuirea totală (ST):* ST s-a situat între 17% şi 84% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 12,3 şi 99,6 luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% şi 26,7%. Valorile MAT s-au situat între 0% şi 18%, confirmând siguranţa tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la copii şi adolescenţi cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

*Afecţiuni hematologice*

*Prinderea transplantului:* A fost obţinută în toate regimurile de pregătire evaluate incluzând tiotepa cu o rată de succes de 96% - 100%. Recuperarea hematologică are loc în termenul prevăzut.

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* Au fost raportate procente de 40% - 75% cu o perioadă de urmărire de peste 1 an. Rezultatele SFB confirmă că tratamentele de pregătire care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă strategii terapeutice eficace pentru tratarea copiilor şi adolescenţilor cu afecţiuni hematologice.

*Recidivă:* În toate regimurile de pregătire raportate care conţin tiotepa, rata de recidivă s-a situat în intervalul 15% - 44%. Aceste date confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa în toate afecţiunile hematologice.

*Supravieţuirea totală (ST):* ST s-a situat între 50% şi 100% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 9,4 şi 121 de luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% şi 2,5%. Valorile MAT s-au situat între 0% şi 30%, confirmând siguranţa tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la copii şi adolescenţi cu afecţiuni hematologice.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Tiotepa este absorbit în mod nesigur din tractul gastro-intestinal: instabilitatea în mediu acid nu permite administrarea orală a tiotepa.

Distribuţie

Tiotepa este un compus înalt lipofil. În urma administrării intravenoase, concentraţiile plasmatice ale substanţei active se încadrează într-un model bicompartimental cu o fază de distribuţie rapidă. Volumul de distribuţie al tiotepa este mare şi a fost raportat într-un interval de 40,8 l/m2 până la 75 l/m2, indicând distribuţia în apa totală din organism. Volumul aparent de distribuţie al tiotepa pare să fie independent de doza administrată. Fracţia nelegată de proteine din plasmă este de 70-90%; s-au raportat o legare nesemnificativă a tiotepa de gamaglobulină şi o legare minimă de albumină (10-30%).

În urma administrării intravenoase, expunerea LCR la medicament este aproape echivalentă cu cea obţinută în plasmă; raportul mediu al ASC în LCR faţă de plasmă pentru tiotepa este de 0,93. Concentraţiile LCR şi plasmatice ale TEPA, primul metabolit activ raportat al tiotepa, depăşesc concentraţiile compusului părinte.

Metabolizare

Tiotepa este supus unei metabolizări hepatice rapide şi extensive, metaboliţii putând fi detectaţi în urină în decurs de 1 oră de la perfuzie. Metaboliţii sunt agenţi alchilanţi activi, dar rolul pe care îl au aceştia în activitatea antitumorală a tiotepa nu a fost încă elucidat. Tiotepa este supus unei desulfurări oxidative prin intermediul familiilor de izoenzime CYP2B şi CYP3A ale citocromului P450 în metabolitul activ major TEPA (trietilenfosforamidă). Cantitatea totală excretată a tiotepa şi a metaboliţilor săi identificaţi reprezintă 54-100% din activitatea alchilantă totală, indicând prezenţa altor metaboliţi alchilanţi. În timpul conversiei conjugaţilor de glutation (GSH) în conjugaţi de N-acetilcisteină, se formează conjugaţi de GSH, cisteinilglicină şi cisteină. Aceşti metaboliţi nu sunt întâlniţi în urină şi, în cazul în care se formează, se excretă probabil în bilă sau sub formă de metaboliţi intermediari convertiţi rapid în tiotepa-mercapturat.

Eliminare

Clearance-ul total al tiotepa s-a situat între 11,4 şi 23,2 l/h/m2. Timpul de înjumătăţire prin eliminare a variat de la 1,5 la 4,1 ore. Metaboliţii identificaţi, TEPA, monoclorotepa şi tiotepa-mercapturat, se excretă în urină. Excreţia urinară a tiotepa şi TEPA este aproape încheiată după 6, respectiv, 8 ore. Recuperarea urinară medie a tiotepa şi a metaboliţilor săi este de 0,5% pentru medicamentul nemodificat şi monoclorotepa şi de 11% pentru TEPA şi tiotepa-mercapturat.

Linearitate/Non-linearitate

Nu există dovezi clare ale saturaţiei mecanismelor de clearance metabolic la doze mari de tiotepa.

Grupe speciale de pacienţi

*Copii şi adolescenţi*

Farmacocinetica tiotepa în doză mare la copii cu vârste între 2 şi 12 ani nu pare să difere de cea raportată la copii trataţi cu 75 mg/m2 sau la adulţi trataţi cu doze similare.

*Disfuncţie renală*

Efectele disfuncţiei renale asupra eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

*Disfuncţie hepatică*

Efectele disfuncţiei hepatice asupra metabolizării şi eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Nu s-au efectuat studii convenţionale de toxicitate acută şi după doze repetate.

S-a demonstrat că tiotepa este genotoxică *in vitro* şi *in vivo* şi cancerigenă la şoareci şi şobolani.

S-a demonstrat că tiotepa afectează fertilitatea şi interferează cu spermatogeneza la şoareci masculi şi că afectează funcţia ovariană la şoareci femele. Produsul a fost teratogen la şoareci şi şobolani şi fetoletal la iepuri. Aceste efecte au fost observate la doze mai mici decât cele utilizate la om.

1. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilităţi

TEPADINA este instabil în mediu acid.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

*Flacon nedeschis*

30 de luni.

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

*Flacon nedeschis*

3 ani.

După reconstituire

Stabilitatea chimică şi fizică a produsului după reconstituire a fost demonstrată pentru 80 ore dacă se păstrează la 2°C ‑8°C.

După diluare

Stabilitatea chimică şi fizică a produsului după diluare a fost demonstrată pentru până la 48 de ore dacă se păstrează la 2°C ‑8°C şi timp de până la 6 ore dacă se păstrează la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat după diluare. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să depăşească, în mod normal, condiţiile menţionate mai sus dacă diluarea a avut loc în condiţii aseptice controlate şi validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

A se păstra şi transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

După reconstituire şi diluare

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire şi diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc (clorobutil), conţinând tiotepa 15 mg.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc (butil sau clorobutil), conţinând tiotepa 100 mg.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Prepararea TEPADINA

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea şi eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferinţă utilizarea unei hote de siguranţă cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuşi citotoxici, trebuie dat dovadă de prudenţă în manipularea şi prepararea soluţiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacţii topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuşi la prepararea soluţiei perfuzabile. Dacă soluţia de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun şi apă din abundenţă. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundenţă.

Reconstituire TEPADINA 15 mg

TEPADINA trebuie reconstituit cu 1,5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile.

Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageţi prin metode aseptice 1,5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Injectaţi conţinutul seringii în flacon prin dopul din cauciuc.

Retrageţi seringa şi acul şi omogenizaţi manual prin răsturnări repetate.

Trebuie să se utilizeze doar soluţii incolore, fără macroparticule. Soluţiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescenţă; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluţii.

Reconstituire TEPADINA 100 mg

TEPADINA trebuie reconstituit cu 10 ml apă sterilă pentru preparate injectabile.

Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageţi prin metode aseptice 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Injectaţi conţinutul seringii în flacon prin dopul din cauciuc.

Retrageţi seringa şi acul şi omogenizaţi manual prin răsturnări repetate.

Trebuie să se utilizeze doar soluţii incolore, fără macroparticule. Soluţiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescenţă; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluţii.

Diluare suplimentară în punga de perfuzie

Soluţia reconstituită este hipotonă şi trebuie diluată şi mai mult înainte de administrare, cu 500 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) (1000 ml dacă doza depăşeşte 500 mg) sau cu un volum adecvat de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obţine concentraţia TEPADINA finală între 0,5 şi 1 mg/ml.

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluţiile care conţin un precipitat trebuie eliminate.

Înainte de şi după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Soluţia perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienţilor utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 µm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluţiei.

Eliminare

TEPADINA este exclusiv de unică folosinţă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/10/622/001

EU/1/10/622/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări 15 martie 2010

Data ultimei actualizări 17 noiembrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Excipienți cu efect cunoscut

La momentul reconstituirii, fiecare pungă conține 709 mg (30,8 mmol) sodiu.

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Excipienți cu efect cunoscut

La momentul reconstituirii, fiecare pungă conține 1418 mg (61,6 mmol) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere: pulbere de culoare albă.

Solvent: soluție limpede, fără particule vizibile, pH 4,5‑7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

TEPADINA este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice:

* cu sau fără iradierea totală a corpului (TBI), ca tratament de pregătire înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice alogene sau autologe (HPCT) în afecţiuni hematologice la pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii;
* când chimioterapia în doză mare însoţită de HPCT este indicată pentru tratamentul tumorilor solide la pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii.

4.2 Doze şi mod de administrare

Administrarea TEPADINA trebuie supravegheată de un medic cu experienţă în tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice.

Doze

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice, la pacienţi cu afecţiuni hematologice sau tumori solide înainte de HPCT.

Dozele de TEPADINA sunt recomandate, la pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii, în funcţie de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) şi de afecţiune.

*Adulţi*

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE:*

*Afecţiuni hematologice*

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*Tumori solide*

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la

250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m2 (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE*

*Afecţiuni hematologice*

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogen cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m2 (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într‑una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Copii şi adolescenţi

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE*

*Tumori solide*

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m2/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

*Afecţiuni hematologice*

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la

250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m2/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECŢIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu au fost efectuate studii la pacienţi cu insuficienţă renală. Deoarece tiotepa şi metaboliţii săi se excretă într-o mică măsură în urină, nu se recomandă modificarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Cu toate acestea, se recomandă prudenţă (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Insuficienţă hepatică*

Tiotepa nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudenţă când tiotepa se administrează la pacienţi cu afectare preexistentă a funcţiei hepatice, în special la cei cu insuficienţă hepatică severă. Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul modificărilor tranzitorii ale parametrilor hepatici (vezi pct. 4.4).

*Pacienţi vârstnici*

Administrarea tiotepa nu a fost investigată în mod special la pacienţi vârstnici. Cu toate acestea, în studiile clinice, o proporţie de pacienţi cu vârsta peste 65 de ani au primit aceeaşi doză cumulativă ca şi ceilalţi pacienţi. Nu s-a considerat necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

TEPADINA este numai pentru administrare intravenoasă. TEPADINA trebuie administrat de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 2-4 ore printr-un cateter venos central.

Punga trebuie scoasă din învelitoarea de aluminiu numai imediat înainte de utilizare.

TEPADINA 200 mg

Dacă este necesară ajustarea dozei de TEPADINA, aceasta trebuie efectuată conform aplicației specifice.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mare de 200 mg, dar mai mică decât un multiplu, utilizatorul va suplimenta cantitatea necesară din flacoane de TEPADINA, utilizând un port dedicat pentru administrarea de TEPADINA 200 mg.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mică de 200 mg, utilizatorul va elimina cantitatea în exces din soluția complet reconstituită de 1 mg/ml sau va pregăti un injectomat în care se va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml.

TEPADINA 400 mg

Dacă este necesară ajustarea dozei de TEPADINA, aceasta trebuie efectuată conform aplicației specifice.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mare de 400 mg, dar mai mică decât un multiplu, utilizatorul va suplimenta cantitatea necesară din flacoane de TEPADINA, utilizând un port dedicat pentru administrarea de TEPADINA 400 mg.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mică de 400 mg, utilizatorul va elimina cantitatea în exces din soluția complet reconstituită de 1 mg/ml sau va pregăti un injectomat în care se va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

*Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Se pot produce reacţii topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. Prin urmare, se recomandă utilizarea de mănuşi la prepararea soluţiei perfuzabile. Dacă soluţia de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun şi apă din abundenţă. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundenţă (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă.

Sarcina şi alăptarea (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă cu vaccinul împotriva febrei galbene şi cu vaccinurile antibacteriene şi cu virusuri vii (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Consecinţa tratamentului cu tiotepa la doza şi schema de administrare recomandate o reprezintă mielosupresia profundă, care se produce la toţi pacienţii. Se pot dezvolta forme severe de granulocitopenie, trombocitopenie, anemie sau orice combinaţie dintre acestea. Trebuie să se efectueze frecvent hemoleucograme complete, incluzând leucograme diferenţiale şi determinarea numărului de trombocite, în timpul tratamentului şi până la recuperare. Conform indicaţiilor medicale trebuie să se efectueze transfuzii cu masă trombocitară şi eritrocitară, precum şi să se utilizeze factori de creştere precum factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Se recomandă leucograme şi determinări zilnice ale numărului de trombocite în timpul terapiei cu tiotepa şi post-transplant timp de cel puţin 30 de zile.

Utilizarea profilactică sau empirică a antiinfecţioaselor (bacteriene, micotice, virale) trebuie avută în vedere pentru prevenirea şi abordarea terapeutică a infecţiilor în timpul perioadei neutropenice.

Tiotepa nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudenţă când tiotepa se administrează la pacienţi cu afectare preexistentă a funcţiei hepatice, în special la cei cu insuficienţă hepatică severă. La tratarea acestor pacienţi, se recomandă monitorizarea cu regularitate a transaminazelor serice, a fosfatazei alcaline şi a bilirubinei în urma transplantului, pentru detectarea timpurie a hepatotoxicităţii.

Pacienţii care au efectuat în prealabil radioterapie, minim trei cicluri de chimioterapie sau transplant prealabil de celule precursoare pot fi expuşi unui risc crescut de boală veno-ocluzivă hepatică (vezi pct. 4.8).

Trebuie dat dovadă de prudenţă la pacienţii cu antecedente de afecţiuni cardiace, iar funcţia cardiacă trebuie monitorizată cu regularitate la pacienţii trataţi cu tiotepa.

Este necesară prudenţă la pacienţi cu antecedente de boli renale şi trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a funcţiei renale în timpul terapiei cu tiotepa.

Tiotepa ar putea induce toxicitate pulmonară care ar putea avea un efect aditiv la efectele produse de alţi agenţi citotoxici (busulfan, fludarabină şi ciclofosfamidă) (vezi pct. 4.8).

Iradierea cerebrală anterioară sau iradierea craniospinală poate contribui la reacţii toxice severe (de exemplu, encefalopatie).

Pacientului trebuie să i se explice riscul crescut de neoplazie secundară cu tiotepa, un cunoscut agent cancerigen la om.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu vaccinuri vii atenuate (cu excepţia vaccinurilor împotriva febrei galbene), fenitoină şi fosfenitoină (vezi pct. 4.5).

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamida când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiaşi tratament de pregătire. TEPADINA trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării concomitente de tiotepa şi inhibitori ai CYP2B6 sau CYP3A4, pacienţii trebuie monitorizaţi clinic cu atenţie (vezi pct. 4.5).

Ca majoritatea agenţilor alchilanţi, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbaţi sau la femei. Pacienţii bărbaţi trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de iniţierea terapiei şi nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului şi timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

TEPADINA 400 mg conține sodiu 1418 mg (61,6 mmol) per pungă, echivalent cu 70,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

TEPADINA 200 mg conține sodiu 709 mg (30,8 mmol) per pungă, echivalent cu 35,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacţiuni specifice cu tiotepa

Vaccinurile antibacteriene şi cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un agent chimioterapic imunosupresiv şi trebuie să treacă cel puţin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Tiotepa pare să fie metabolizat prin CYP2B6 şi CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP2B6 (de exemplu, clopidogrel şi ticlopidină) sau CYP3A4 (de exemplu, antimicotice azolice, macrolide, precum eritromicină, claritromicină, telitromicină şi inhibitori de protează) poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale tiotepa şi eventual scăderea concentraţiilor metabolitului activ TEPA. Administrarea concomitentă de inductori ai citocromului P450 (cum ar fi rifampicină, carbamazepină, fenobarbital) poate accelera metabolizarea tiotepa, ducând la concentraţii plasmatice crescute ale metabolitului activ. Prin urmare, în timpul administrării concomitente de tiotepa şi aceste medicamente, pacienţii trebuie monitorizaţi clinic cu atenţie.

Tiotepa este un inhibitor slab al CYP2B6 şi, ca urmare, poate creşte concentraţiile plasmatice ale substanţelor metabolizate prin CYP2B6, cum ar fi ifosfamidă, tamoxifen, bupropion, efavirenz şi ciclofosfamidă. CYP2B6 catalizează conversia metabolică a ciclofosfamidei în forma sa activă, 4-hidroxiciclofosfamidă (4-OHCP), iar administrarea concomitentă de tiotepa poate determina aşadar scăderea concentraţiilor 4‑OHCP active. Prin urmare, trebuie să se asigure monitorizare clinică în timpul administrării concomitente a tiotepa şi acestor medicamente.

Administrarea concomitentă este contraindicată

Vaccinul împotriva febrei galbene: risc de boală generalizată fatală indusă de vaccin.

În general, vaccinurile antibacteriene şi cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un chimioterapic imunosupresiv şi trebuie să treacă cel puţin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Vaccinuri vii atenuate (cu excepţia celui împotriva febrei galbene): risc de boală sistemică, posibil fatală. Acest risc este mai mare la subiecţii care prezintă deja imunosupresie din cauza afecţiunii preexistente.

În schimb trebuie să se utilizeze un vaccin cu virus inactivat ori de câte ori este posibil (poliomielită).

Fenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor cauzat de diminuarea absorbţiei digestive a fenitoinei de către medicamentul citotoxic sau risc de creştere a toxicităţii şi de pierdere a eficacităţii medicamentului citotoxic datorită metabolizării hepatice intensificate de către fenitoină.

Administrare concomitentă trebuie avută în vedere

Ciclosporină, tacrolimus: imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Chimioterapicele alchilante, inclusiv tiotepa, inhibă pseudocolinesteraza plasmatică cu 35% - 70%. Acţiunea succinilcolinei poate fi prelungită cu 5 până la 15 minute.

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamida când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiaşi tratament de pregătire. TEPADINA trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă.

Administrarea concomitentă de tiotepa şi alte medicamente mielosupresive sau mielotoxice (adică, ciclofosfamidă, melfalan, busulfan, fludarabină, treosulfan) poate potenţa riscul de reacţii adverse hematologice datorită suprapunerii profilurilor de toxicitate ale acestor medicamente.

Interacţiune comună tuturor medicamentelor citotoxice

Ca urmare a creşterii riscului trombotic în caz de neoplazie, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecvent. Variabilitatea intraindividuală mare a statusului coagulării în timpul neoplaziei şi potenţiala interacţiune dintre anticoagulantele orale şi chimioterapia antineoplazică necesită, dacă se decide să se trateze pacientul cu anticoagulante orale, creşterea frecvenţei de monitorizare a INR (raportul normalizat internaţional).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femeile de vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi un test de sarcină trebuie efectuat înainte de începerea tratamentului. Pacienţii bărbaţi nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului şi timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea tiotepa la femeile gravide. În studiile preclinice, s-a demonstrat că tiotepa, ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, cauzează letalitate embriofetală şi teratogenitate (vezi pct. 5.3). Prin urmare, tiotepa este contraindicat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă tiotepa se excretă în laptele matern la om. Ca urmare a proprietăţilor sale farmacologice şi potenţialei toxicităţi pentru nou născut / sugarul hrănit la sân, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu tiotepa.

Fertilitatea

Ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbaţi şi femei.

Pacienţii bărbaţi trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de iniţierea terapiei (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

TEPADINA are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Există probabilitatea ca anumite reacţii adverse la tiotepa, precum ameţeală, cefalee şi vedere înceţoşată, să afecteze aceste funcţii.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranţa utilizării tiotepa a fost examinată printr-o evaluare a evenimentelor adverse raportate în datele publicate din studiile clinice. În aceste studii, un număr total de 6 588 pacienţi adulţi şi 902 copii şi adolescenţi au primit tiotepa pentru tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice.

Toxicităţi grave care au afectat sistemele hematologic, hepatic şi respirator au fost considerate consecinţe previzibile ale regimului de pregătire şi procesului de transplantare. Acestea includ infecţie şi boala grefă-contra-gazdă (GVHD) care, deşi nu au fost direct asociate, au reprezentat cauzele majore ale morbidităţii şi mortalităţii, în special în cazul HPCT cu celule alogene.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la diferitele tratamente de pregătire incluzând tiotepa sunt: infecţii, citopenie, GvHD acută şi GvHD cronică, tulburări gastro-intestinale, cistită hemoragică și inflamaţia mucoaselor.

*Leucoencefalopatie*

După tratamentul cu tiotepa s-au observat cazuri de leucoencefalopatie la pacienții adulți, copii și adolescenți cu multiple tratamente chimioterapeutice anterioare, inclusiv metotrexat și radioterapie. Unele cazuri au avut rezultate letale.

Tabelul reacțiilor adverse

*Adulți*

Reacţiile adverse considerate a fi cel puţin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la pacienţi adulţi mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (de la ≥1/100 la <1/10), mai puţin frecvente (de la ≥1/1 000 la <1/100), rare (de la ≥1/10 000 la <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| **Clasă de aparate, sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Cu frecvenţă necunoscută** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Predispoziţie crescută la infecţii  Sepsis |  | Sindrom de şoc toxic |  |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi) |  | Neoplazie secundară asociată tratamentului |  |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Leucopenie  Trombocitopenie  Neutropenie febrilă  Anemie  Pancitopenie  Granulocitopenie |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Boală grefă-contra-gazdă acută  Boală grefă-contra-gazdă cronică | Hipersensibilitate |  |  |
| Tulburări endocrine |  | Hipopituitarism |  |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Anorexie  Apetit alimentar scăzut Hiperglicemie |  |  |  |
| Tulburări psihice | Stare de confuzie  Modificări ale stării psihice | Anxietate | Delir  Nervozitate  Halucinaţii  Agitaţie |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | Ameţeală  Cefalee  Vedere înceţoşată  Encefalopatie  Convulsii  Parestezie | Anevrism intracranian  Tulburare extrapiramidală  Tulburare cognitivă  Hemoragie cerebrală |  | Leucoencefalo-patie |
| Tulburări oculare | Conjunctivită | Cataractă |  |  |
| Tulburări acustice şi vestibulare | Tulburări de auz  Ototoxicitate  Acufene |  |  |  |
| Tulburări cardiace | Aritmie | Tahicardie  Insuficienţă cardiacă | Cardiomiopatie  Miocardită |  |
| Tulburări vasculare | Limfedem  Hipertensiune arterială | Hemoragie  Embolie |  |  |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Sindromul pneumoniei idiopatice  Epistaxis | Edem pulmonar  Tuse  Pneumonită | Hipoxie |  |
| Tulburări gastro-intestinale | Greaţă  Stomatită  Esofagită  Vărsături  Diaree  Dispepsie  Dureri abdominale  Enterită  Colită | Constipaţie  Perforaţie gastro-intestinală  Ileus | Ulcer gastro-intestinal |  |
| Tulburări hepatobiliare | Boală veno-ocluzivă hepatică  Hepatomegalie  Icter |  |  |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Erupţii cutanate tranzitorii  Prurit  Alopecie | Eritem | Tulburări de pigmentare  Psoriazis eritrodermic | Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Dureri dorsale  Mialgie  Artralgie |  |  |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Cistită hemoragică | Disurie  Oligurie  Insuficienţă renală  Cistită  Hematurie |  |  |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | Azoospermie Amenoree  Hemoragie vaginală | Simptome de menopauză  Infertilitate la femei  Infertilitate la bărbaţi |  |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Febră  Astenie  Frisoane  Edem generalizat  Inflamarea locului de injectare  Durere la locul de injectare  Inflamare a mucoaselor | Insuficienţă multiplă de organe  Durere |  |  |
| Investigaţii diagnostice | Creştere în greutate  Creştere a valorii bilirubinei sanguine  Creştere a valorilor transaminazelor  Creştere a valorii amilazei sanguine | Creştere a valorii creatininei sanguine  Creştere a uremiei  Creştere a valorii gama-glutamil­transferazei  Creştere a valorii fosfatazei alcaline din sânge  Creştere a valorii aspartat aminotransferazei |  |  |

*Copii şi adolescenţi*

Reacţiile adverse considerate a fi cel puţin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la copii şi adolescenţi mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (de la ≥1/100 la <1/10), mai puţin frecvente (de la ≥1/1 000 la <1/100), rare (de la ≥1/10 000 la <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| **Clasă de aparate, sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Cu frecvenţă necunoscută** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Predispoziţie crescută la infecţii  Sepsis | Purpură trombocitopenică |  |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi) |  | Neoplazie secundară asociată tratamentului |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Trombocitopenie  Neutropenie febrilă  Anemie  Pancitopenie  Granulocitopenie |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Boală grefă-contra-gazdă acută  Boală grefă-contra-gazdă cronică |  |  |
| Tulburări endocrine | Hipopituitarism Hipogonadism  Hipotiroidism |  |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Anorexie  Hiperglicemie |  |  |
| Tulburări psihice | Modificări ale stării psihice | Tulburare psihică datorată unei afecţiuni medicale generale |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee  Encefalopatie  Convulsii  Hemoragie cerebrală  Afectarea memoriei  Pareză | Ataxie | Leucoencefalo-patie |
| Tulburări acustice şi vestibulare | Tulburări de auz |  |  |
| Tulburări cardiace | Stop cardiac | Insuficienţă cardiovasculară  Insuficienţă cardiacă |  |
| Tulburări vasculare | Hemoragie | Hipertensiune arterială |  |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Pneumonită | Sindromul pneumoniei idiopatice  Hemoragie pulmonară  Edem pulmonar  Epistaxis  Hipoxie  Stop respirator | Hipertensiune arterială pulmonară |
| Tulburări gastro-intestinale | Greaţă  Stomatită  Vărsături  Diaree  Dureri abdominale | Enterită  Ocluzie intestinală |  |
| Tulburări hepatobiliare | Boală veno-ocluzivă hepatică | Insuficienţă hepatică |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Erupţii cutanate tranzitorii  Eritem  Descuamare  Tulburări de pigmentare |  | Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Retard de creştere |  |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Afecţiuni ale vezicii urinare | Insuficienţă renală  Cistită hemoragică |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Pirexie  Inflamare a mucoaselor Durere  Insuficienţă multiplă de organe |  |  |
| Investigaţii diagnostice | Creştere a valorii bilirubinei sanguine  Creştere a valorilor transaminazelor  Creştere a valorii creatininei sanguine  Creştere a valorii aspartat aminotransferazei  Creştere a valorii alanin aminotransferazei | Creştere a uremiei  Valori anormale ale electroliţilor sanguini  Creştere a raportului timpului de protrombină |  |

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu supradoze de thiotepa. Cele mai importante reacţii adverse preconizate în caz de supradozaj sunt mieloablaţia şi pancitopenia.

Nu există niciun antidot cunoscut pentru tiotepa.

Statusul hematologic trebuie monitorizat cu atenţie şi trebuie instituite măsuri de susţinere energice, după cum este necesar din punct de vedere medical.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, agenți alchilanți, codul ATC: L01AC01

Mecanism de acţiune

Tiotepa este un medicament citotoxic polifuncţional înrudit din punct de vedere chimic şi farmacologic cu nitrogen-muştar. Se consideră că acţiunea radiomimetică a tiotepa are loc prin eliberarea radicalilor etileniminici care, ca şi în cazul terapiei prin iradiere, rup legăturile de ADN, de exemplu, prin alchilarea guaninei la nivelul N-7, ruperea legăturii dintre baza purinică şi zahăr şi eliberarea guaninei alchilate.

Siguranţă şi eficacitate clinică

Tratamentul de pregătire trebuie să asigure citoreducţia şi, în mod ideal, eradicarea bolii. Tiotepa are ca toxicitate limitantă a dozei ablaţia medulară, permiţând o creştere semnificativă a dozei cu infuzia de HPCT cu celule autologe. În cazul HPCT cu celule alogene, tratamentul de pregătire trebuie să fie suficient de imunosupresiv şi mieloablativ pentru a contracara respingerea grefei de către gazdă. Datorită caracteristicilor sale înalt mieloablative, tiotepa măreşte imunosupresia şi mieloablaţia primitorului, consolidând astfel prinderea transplantului; acest lucru compensează pierderea efectelor GvL (grefă-contra-leucemie) asociate cu GvHD.Ca medicament alchilant,tiotepa produce cea mai profundă inhibare a creşterii celulelor tumorale *in vitro* cu cea mai redusă creştere a concentraţiei de medicament. Datorită lipsei sale de toxicitate extramedulară în pofida creşterii dozei dincolo de limitele dozelor mielotoxice, tiotepa a fost utilizat decenii la rând în asociere cu alte medicamente chimioterapice înainte de HPCT cu celule autologe şi alogene.

Rezultatele studiilor clinice publicate care confirmă eficacitatea tiotepa sunt prezentate pe scurt, astfel:

HPCT cu celule autologe

*Afecţiuni hematologice*

*Prinderea transplantului:* Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative.

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* A fost raportat un procent estimat de 43% la cinci ani, confirmând faptul că tratamentele de pregătire care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficace pentru tratarea pacienţilor cu afecţiuni hematologice.

*Recidivă*: La toate tratamentele de pregătire care conţin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent de 60% sau mai mic, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacităţii. La unele din tratamentele de pregătire evaluate, au fost, de asemenea, raportate rate de recidivă mai mici de 60% la 5 ani.

*Supravieţuirea totală (ST):* ST s-a situat între 29% şi 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 22 şi 63 de luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 2,5% şi 29%. Valorile MAT s-au situat între 0% şi 21% la 1 an, confirmând siguranţa tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienţi adulţi cu afecţiuni hematologice.

*Tumori solide*

*Prinderea transplantului:* Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative.

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an confirmă că tratamentele de pregătire care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă opţiuni eficace pentru tratarea pacienţilor cu tumori solide.

*Recidivă*: La toate tratamentele de pregătire care conţin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 60%, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacităţii. În unele cazuri, au fost raportate rate de recidivă de 35% şi 45% la 5 ani, respectiv, 6 ani.

*Supravieţuirea totală:* ST s-a situat între 30% şi 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 11,7 şi 87 de luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% şi 2%. Valorile MAT s-au situat între 0% şi 7,4%, confirmând siguranţa tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienţi adulţi cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

*Afecţiuni hematologice*

*Prinderea transplantului:* Prinderea transplantului a fost obţinută (92%-100%) cu toate tratamentele de pregătire raportate şi s-a considerat că s-a produs la momentul prevăzut. Prin urmare, se poate concluziona că tratamentele de pregătire incluzând tiotepa sunt mieloablative.

*GvHD (boală grefă-contra-gazdă):* toate tratamentele de pregătire evaluate au asigurat o incidenţă mică de GvHD acută de gradele III-IV (între 4% şi 24%).

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an şi până la 5 ani confirmă că tratamentele de pregătire care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă opţiuni eficace pentru tratarea pacienţilor cu afecţiuni hematologice.

*Recidivă*: La toate tratamentele de pregătire care conţin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 40% (care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacităţii). În unele cazuri, au fost raportate, de asemenea, rate de recidivă mai mici de 40% la 5 ani şi 10 ani.

*Supravieţuirea totală:* ST s-a situat între 31% şi 81% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 7,3 şi 120 de luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: au fost raportate valori mici, confirmând siguranţa tratamentelor de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la pacienţi adulţi cu afecţiuni hematologice.

*Copii şi adolescenţi*

HPCT cu celule autologe

*Tumori solide*

*Prinderea transplantului:* A fost obţinută cu toate regimurile de pregătire raportate incluzând tiotepa.

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* Cu o perioadă de urmărire de 36 până la 57 de luni, SFB s-a situat între 46% şi 70% în studiile raportate. Având în vedere că toţi pacienţii au fost trataţi pentru tumori solide cu risc mare, rezultatele SFB confirmă că tratamentele de pregătire care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficace pentru tratarea copiilor şi adolescenţilor cu tumori solide.

*Recidivă*: În toate regimurile de pregătire raportate care conţin tiotepa, ratele de recidivă la 12 până la 57 de luni s-au situat între 33% şi 57%. Având în vedere că toţi pacienţii prezintă tumori solide recidivante sau cu prognostic slab, aceste rate confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa.

*Supravieţuirea totală (ST):* ST s-a situat între 17% şi 84% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 12,3 şi 99,6 luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% şi 26,7%. Valorile MAT s-au situat între 0% şi 18%, confirmând siguranţa tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la copii şi adolescenţi cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

*Afecţiuni hematologice*

*Prinderea transplantului:* A fost obţinută în toate regimurile de pregătire evaluate incluzând tiotepa cu o rată de succes de 96% - 100%. Recuperarea hematologică are loc în termenul prevăzut.

*Supravieţuirea fără boală (SFB):* Au fost raportate procente de 40% - 75% cu o perioadă de urmărire de peste 1 an. Rezultatele SFB confirmă că tratamentele de pregătire care conţin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă strategii terapeutice eficace pentru tratarea copiilor şi adolescenţilor cu afecţiuni hematologice.

*Recidivă:* În toate regimurile de pregătire raportate care conţin tiotepa, rata de recidivă s-a situat în intervalul 15% - 44%. Aceste date confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa în toate afecţiunile hematologice.

*Supravieţuirea totală (ST):* ST s-a situat între 50% şi 100% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 9,4 şi 121 de luni.

*Mortalitatea asociată regimului (MAR)* şi *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% şi 2,5%. Valorile MAT s-au situat între 0% şi 30%, confirmând siguranţa tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la copii şi adolescenţi cu afecţiuni hematologice.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Tiotepa este absorbit în mod nesigur din tractul gastro-intestinal: instabilitatea în mediu acid nu permite administrarea orală a tiotepa.

Distribuţie

Tiotepa este un compus înalt lipofil. În urma administrării intravenoase, concentraţiile plasmatice ale substanţei active se încadrează într-un model bicompartimental cu o fază de distribuţie rapidă. Volumul de distribuţie al tiotepa este mare şi a fost raportat într-un interval de 40,8 l/m2 până la 75 l/m2, indicând distribuţia în apa totală din organism. Volumul aparent de distribuţie al tiotepa pare să fie independent de doza administrată. Fracţia nelegată de proteine din plasmă este de 70-90%; s-au raportat o legare nesemnificativă a tiotepa de gamaglobulină şi o legare minimă de albumină (10-30%).

În urma administrării intravenoase, expunerea LCR la medicament este aproape echivalentă cu cea obţinută în plasmă; raportul mediu al ASC în LCR faţă de plasmă pentru tiotepa este de 0,93. Concentraţiile LCR şi plasmatice ale TEPA, primul metabolit activ raportat al tiotepa, depăşesc concentraţiile compusului părinte.

Metabolizare

Tiotepa este supus unei metabolizări hepatice rapide şi extensive, metaboliţii putând fi detectaţi în urină în decurs de 1 oră de la perfuzie. Metaboliţii sunt agenţi alchilanţi activi, dar rolul pe care îl au aceştia în activitatea antitumorală a tiotepa nu a fost încă elucidat. Tiotepa este supus unei desulfurări oxidative prin intermediul familiilor de izoenzime CYP2B şi CYP3A ale citocromului P450 în metabolitul activ major TEPA (trietilenfosforamidă). Cantitatea totală excretată a tiotepa şi a metaboliţilor săi identificaţi reprezintă 54-100% din activitatea alchilantă totală, indicând prezenţa altor metaboliţi alchilanţi. În timpul conversiei conjugaţilor de glutation (GSH) în conjugaţi de N-acetilcisteină, se formează conjugaţi de GSH, cisteinilglicină şi cisteină. Aceşti metaboliţi nu sunt întâlniţi în urină şi, în cazul în care se formează, se excretă probabil în bilă sau sub formă de metaboliţi intermediari convertiţi rapid în tiotepa-mercapturat.

Eliminare

Clearance-ul total al tiotepa s-a situat între 11,4 şi 23,2 l/h/m2. Timpul de înjumătăţire prin eliminare a variat de la 1,5 la 4,1 ore. Metaboliţii identificaţi, TEPA, monoclorotepa şi tiotepa-mercapturat, se excretă în urină. Excreţia urinară a tiotepa şi TEPA este aproape încheiată după 6, respectiv, 8 ore. Recuperarea urinară medie a tiotepa şi a metaboliţilor săi este de 0,5% pentru medicamentul nemodificat şi monoclorotepa şi de 11% pentru TEPA şi tiotepa-mercapturat.

Linearitate/Non-linearitate

Nu există dovezi clare ale saturaţiei mecanismelor de clearance metabolic la doze mari de tiotepa.

Grupe speciale de pacienţi

*Copii şi adolescenţi*

Farmacocinetica tiotepa în doză mare la copii cu vârste între 2 şi 12 ani nu pare să difere de cea raportată la copii trataţi cu 75 mg/m2 sau la adulţi trataţi cu doze similare.

*Disfuncţie renală*

Efectele disfuncţiei renale asupra eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

*Disfuncţie hepatică*

Efectele disfuncţiei hepatice asupra metabolizării şi eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Nu s-au efectuat studii convenţionale de toxicitate acută şi după doze repetate.

S-a demonstrat că tiotepa este genotoxică *in vitro* şi *in vivo* şi cancerigenă la şoareci şi şobolani.

S-a demonstrat că tiotepa afectează fertilitatea şi interferează cu spermatogeneza la şoareci masculi şi că afectează funcţia ovariană la şoareci femele. Produsul a fost teratogen la şoareci şi şobolani şi fetoletal la iepuri. Aceste efecte au fost observate la doze mai mici decât cele utilizate la om.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Pulbere

Fără excipienți

Solvent

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

TEPADINA este instabil în mediu acid.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu un alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Punga inactivată

3 ani.

După activarea pungii și reconstituire

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după activare și reconstituire.

Stabilitatea chimică si fizică a medicamentului reconstituit în punga activată a fost demonstrată pentru până la 168 ore dacă se păstrează la 2 °C ‑8 °C si pentru până la 56 ore, la temperatura de 25 **°**C.

În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să depăşească, în mod normal, condiţiile menţionate mai sus dacă reconstituirea a avut loc în condiţii aseptice controlate şi validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra şi transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

TEPADINA 200 mg

TEPADINA se prezintă sub forma unei pungi bicompartimentate, conținând 200 mg de pulbere într-un compartiment și 200 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, în celălalt compartiment.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA se prezintă sub forma unei pungi bicompartimentate, conținând 400 mg de pulbere într-un compartiment și 400 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, în celălalt compartiment.

Punga de TEPADINA 200 mg și 400 mg este fabricată din copolimer de tip bloc de poliolefin-stiren multistratificat și este asamblată cu trei tuburi fabricate din același material de poliolefin-stiren, prevăzute cu sisteme de închidere diferite:

* port de injectare (polipropilenă sau elastomer termoplastic);
* conector cu capsă, compus din sistemul de închidere Luer-lock (silicon/policarbonat) și conector cu capac (polipropilenă);
* port orb, utilizat numai în timpul procesului de fabricație (liofilizare), confecționat din polipropilenă, prevăzut cu un dop pentru liofilizare din clorbutil și sigilat cu capsă din aluminiu.

Fiecare pungă este ambalată într-o învelitoare de aluminiu.

Mărime de ambalaj de 1 pungă.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Prepararea TEPADINA

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea şi eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferinţă utilizarea unei hote de siguranţă cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuşi citotoxici, trebuie dat dovadă de prudenţă în manipularea şi prepararea soluţiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacţii topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuşi la prepararea soluţiei perfuzabile. Dacă soluţia de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun şi apă din abundenţă. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundenţă.

Activare și reconstituire

TEPADINA pungă trebuie reconstituită cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția finală reconstituită este obținută după ruperea septului despărțitor al pungii bicompartimentate și amestecarea conținutului (pulbere și solvent) până la dizolvarea completă a pulberii.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Trebuie utilizate numai soluțiile incolore, fără macroparticule.

Ajustările dozei se calculează în modul descris la secțiunea Doze (vezi pct. 4.2).

TEPADINA 200 mg

Pentru asigurarea dozei ce trebuie administrată, poate fi necesară ajustarea cantității prin extragerea sau adăugarea unei cantități de soluție, după cum urmează:

* *extragere (dacă doza necesară este mai mică de 200 mg)*

se va elimina volumul corespunzător de soluție reconstituită (1 mg/ml), după necesitate, cu ajutorul unei seringi gradate, utilizând portul Luer (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect) sau se va pregăti un injectomat în care se va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml;

* *adăugare (dacă doza necesară este mai mare de 200 mg)*

volumul corespunzător de soluție reconstituită din flacoane de TEPADINA 15 mg sau 100 mg (10 mg/ml) trebuie transferat în punga pentru perfuzie conținând TEPADINA 200 mg, prin portul Luer dedicat (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect).

TEPADINA 400 mg

Pentru asigurarea dozei ce trebuie administrată, poate fi necesară ajustarea cantității prin extragerea sau adăugarea unei cantități de soluție, după cum urmează:

* *extragere (dacă doza necesară este mai mică de 400 mg)*

se va elimina volumul corespunzător de soluție reconstituită (1 mg/ml), după necesitate, cu ajutorul unei seringi gradate, utilizând portul Luer (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect) sau se va pregăti un injectomat în care se va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml;

* *adăugare (dacă doza necesară este mai mare de 400 mg)*

volumul corespunzător de soluție reconstituită din flacoane de TEPADINA 15 mg sau 100 mg (10 mg/ml) trebuie transferat în punga pentru perfuzie conținând TEPADINA 400 mg, prin portul Luer dedicat (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect).

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluţiile care conţin un precipitat trebuie eliminate.

Înainte de şi după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Soluţia perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienţilor utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 µm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluţiei.

Eliminare

TEPADINA este exclusiv de unică folosinţă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/10/622/003

EU/1/10/622/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15 martie 2010

Data ultimei actualizări 17 noiembrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tiotepa

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un flacon conţine tiotepa 15 mg. În urma reconstituirii cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conţine 10 mg tiotepa.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după reconstituire şi diluare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După reconstituire, a se utiliza în decurs de 80 ore în cazul păstrării la frigider.

După diluare, a se utiliza în decurs de 48 ore în cazul păstrării la frigider.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra şi transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

adienne@adienne.com

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/622/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

TEPADINA 15 mg

* 1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

* 1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tiotepa

Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

15 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

ADIENNE S.r.l. S.U.

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tiotepa

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un flacon conţine tiotepa 100 mg. În urma reconstituirii cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conţine 10 mg tiotepa.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după reconstituire şi diluare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După reconstituire, a se utiliza în decurs de 80 ore în cazul păstrării la frigider.

După diluare, a se utiliza în decurs de 48 ore în cazul păstrării la frigider.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra şi transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

adienne@adienne.com

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/622/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

TEPADINA 100 mg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tiotepa

Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

ADIENNE S.r.l. S.U.

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

tiotepa

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 200 mg tiotepa și 200 ml solvent

1 pungă

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După activarea pungii și reconstituire:Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra şi transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

adienne@adienne.com

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/622/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

TEPADINA 200 mg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL S PRIMAR**

**Învelitoare din aluminiu**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

tiotepa

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 200 mg tiotepa și 200 ml solvent

1 pungă

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După activarea pungii și reconstituire:Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra şi transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

adienne@adienne.com

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/622/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**
2. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**  **Etichetă pungă interioară** |

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

tiotepa

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 200 mg tiotepa și 200 ml solvent

1 pungă

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după reconstituire.

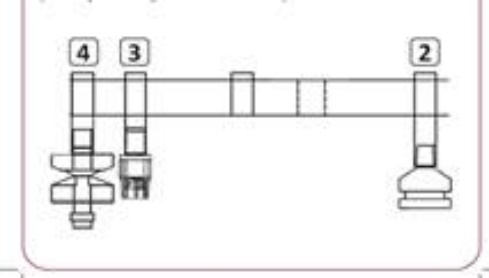
Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

2 - Port orb (nu utilizați NICIODATĂ acest port)

3 - Port Luer (pentru ajustarea dozei și perfuzia medicamentului)

4 - Port de injectare (pentru perfuzia medicamentului)



**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După activarea pungii și reconstituire:Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra şi transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

adienne@adienne.com

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/622/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

tiotepa

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 400 mg tiotepa și 400 ml solvent

1 pungă

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După activarea pungii și reconstituire:Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra şi transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

adienne@adienne.com

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/622/003

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

TEPADINA 400 mg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL S PRIMAR**

**Învelitoare din aluminiu**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

tiotepa

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 400 mg tiotepa și 400 ml solvent

1 pungă

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După activarea pungii și reconstituire:Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra şi transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

adienne@adienne.com

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/622/003

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**
2. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**  **Etichetă pungă interioară** |

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

tiotepa

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

O pungă conține 400 mg tiotepa și 400 ml solvent

1 pungă

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Rupeți septul despărțitor și amestecați ușor pulberea cu solventul.

Citiți prospectul înainte de utilizare pentru instrucțiuni suplimentare și dozajul recomandat.

2 - Port orb (nu utilizați NICIODATĂ acest port)

3 - Port Luer (pentru ajustarea dozei și perfuzia medicamentului)

4 - Port de injectare (pentru perfuzia medicamentului)



**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După activarea pungii și reconstituire:Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra şi transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

adienne@adienne.com

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/622/003

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

tiotepa

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este TEPADINA şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi TEPADINA

3. Cum să utilizaţi TEPADINA

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează TEPADINA

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. **Ce este TEPADINA şi pentru ce se utilizează**

TEPADINA conţine substanţa activă tiotepa, care aparţine unei grupe de medicamente numite agenţi alchilanţi.

TEPADINA se utilizează pentru a pregăti pacienţii pentru transplantul de măduvă osoasă. Medicamentul acţionează prin distrugerea celulelor din măduva osoasă. Aceasta permite transplantarea de noi celule de măduvă osoasă (celule precursoare hematopoietice), care, la rândul lor, permit organismului să producă celule sanguine sănătoase.

TEPADINA poate fi administrat la adulţi, adolescenți şi copii.

1. **Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi TEPADINA**

**Nu utilizaţi TEPADINA**

- dacă sunteţi alergic la tiotepa,

- dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă,

- dacă alăptaţi,

- dacă vi se face un vaccin împotriva febrei galbene sau vaccinuri conținând virusuri sau bacterii vii atenuate.

**Atenţionări şi precauţii**

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi:

- probleme hepatice sau renale,

- probleme cardiace sau pulmonare,

- convulsii/crize (epilepsie) sau aveţi astfel de antecedente (dacă au fost tratate cu fenitoină sau fosfenitoină).

Deoarece Tepadina distruge celulele măduvei osoase ce produc celule sangvine, se vor efectua în mod regulat analize de sânge pe durata tratamentului pentru a verifica hemograma.

Va trebui să utilizaţi antiinfecţioase pentru prevenirea şi tratarea infecţiilor.

TEPADINA poate provoca un alt tip de cancer în viitor. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest risc cu dumneavoastră.

**TEPADINA împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi sau credeţi că aţi putea fi gravidă înainte de a vi se administra TEPADINA. Nu trebuie să utilizaţi TEPADINA în timpul sarcinii.

Atât femeile, cât şi bărbaţii care utilizează TEPADINA trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului. Bărbaţii nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului cu TEPADINA şi timp de un an după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaşte dacă acest medicament se excretă în lapte, la om. Ca măsură de precauţie, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu TEPADINA.

TEPADINA poate afecta fertilitatea la bărbaţi şi femei. Pacienţii bărbaţi trebuie să solicite conservarea spermei înainte de iniţierea terapiei.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Există probabilitatea ca anumite reacţii adverse la tiotepa, precum ameţeală, cefalee şi vedere înceţoşată, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

1. **Cum să utilizaţi TEPADINA**

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcţie de greutatea sau suprafaţa dumneavoastră corporală şi de boala de care suferiţi.

**Cum se administrează TEPADINA**

TEPADINA se administrează de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) după diluarea conţinutului flaconului individual. Fiecare perfuzie va avea o durată de 2-4 ore.

**Frecvenţa de administrare**

Vi se vor administra perfuzii la fiecare 12 sau 24 de ore. Tratamentul poate avea o durată de până la 5 zile. Frecvenţa de administrare şi durata tratamentului variază în funcţie de boala dumneavoastră.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, TEPADINA poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacţii adverse la terapia cu TEPADINA sau la procedura de transplantare pot include

- scăderea numărului de celule sanguine circulante (efectul prevăzut al medicamentului pentru a vă pregăti pentru infuzia de transplant)

- infecţie

- tulburări hepatice incluzând blocarea unei vene hepatice

- grefa vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)

- complicaţii respiratorii

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate numărul de celule sanguine şi valorile enzimelor hepatice pentru a detecta şi trata aceste evenimente.

Reacţiile adverse la TEPADINA se pot produce cu anumite frecvenţe care sunt definite astfel:

**Reacţii adverse foarte frecvente** **(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- predispoziţie crescută la infecţii

- stare inflamatoare în întregul organism (sepsis)

- număr scăzut de globule albe, trombocite şi globule roşii (anemie)

- celulele transplantate vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)

- ameţeală, dureri de cap, vedere înceţoşată

- tremur necontrolat al organismului (convulsie)

- senzaţie de furnicături, înţepături sau amorţeală (parestezie)

- pierdere parţială a capacităţii motorii

- stop cardiac

- greaţă, vărsături, diaree

- inflamarea mucoasei bucale (mucozită)

- iritare a stomacului, esofagului, intestinului

- inflamarea [colon](http://en.wikipedia.org/wiki/Colon_(anatomy)" \o "Colon (anatomy))ului

- anorexie, apetit alimentar scăzut

- nivel ridicat de glucoză în sânge

- erupţii trecătoare pe piele, mâncărimi, descuamare

- modificarea culorii pielii (a nu se confunda cu icterul – a se vedea mai jos)

- înroşirea pielii (eritem)

- căderea părului

- dureri de spate şi abdominale, durere

- dureri musculare şi articulare

- activitate electrică anormală a inimii (aritmie)

- [inflamarea](http://en.wikipedia.org/wiki/Inflammation" \o "Inflammation) ţesutului pulmonar

- ficat mărit

- funcţie modificată a organelor

- blocarea unei vene de la nivelul ficatului (BVO – boală venoasă ocluzivă)

- îngălbenirea pielii şi ochilor (icter)

- tulburări de auz

- obstrucţie limfatică

- hipertensiune arterială

- valori crescute ale enzimelor hepatice, renale şi digestive

- valori anormale ale electroliţilor sanguini

- creştere în greutate

- febră, stare de slăbiciune generală, frisoane

- sângerare (hemoragie)

- sângerări nazale

- umflare generală din cauza retenţiei de lichide (edem)

- durere sau inflamare la locul de injectare

- infecţie oculară (conjunctivită)

- număr scăzut de celule spermatice

- sângerări vaginale

- absenţa ciclului menstrual (amenoree)

- pierderi de memorie

- întârzierea creşterii în greutate şi înălţime

- disfuncţie a vezicii urinare

- producţie insuficientă de testosteron

- producţie insuficientă de hormoni tiroidieni

- activitate defectuoasă a glandei pituitare

- stare de confuzie

**Reacţii adverse frecvente** **(pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- anxietate, confuzie

- bombare anormală în exterior a uneia din arterele cerebrale (anevrism intracranian)

- valori crescute ale creatininei

- reacţii alergice

- ocluzia unui vas de sânge (embolie)

- tulburare de ritm cardiac

- insuficienţă cardiacă

- insuficienţă cardiovasculară

- deficit de oxigen

- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)

- sângerări pulmonare

- stop respirator

- prezenţa sângelui în urină (hematurie) şi insuficienţă renală moderată

- inflamarea vezicii urinare

- disconfort la urinare şi scăderea diurezei (disurie şi oligurie)

- creşterea cantităţii componentelor de azot în fluxul sanguin (creşterea azotului uremic - BUN)

- cataractă

- insuficienţă hepatică

- hemoragie cerebrală

- tuse

- constipaţie şi disconfort la nivelul stomacului

- obstrucţie a intestinului

- perforaţie a stomacului

- modificări ale tonusului muscular

- lipsă evidentă de coordonare a mişcărilor musculare

- echimoze (vânătăi) cauzate de un număr scăzut de trombocite

- simptome de menopauză

- cancer (neoplazii primare secundare)

- funcţie cerebrală anormală

- infertilitate la bărbaţi şi femei

**Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- inflamarea şi exfolierea pielii (psoriazis eritrodermic)

- delir, nervozitate, halucinaţii, agitaţie

- ulcer gastro-intestinal

- inflamarea ţesutului muscular al inimii (miocardită)

- stare anormală a inimii (cardiomiopatie)

**Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- tensiune crescută în arterele (vase sangvine) pulmonare (hipertensiune arterială pulmonară)

- deteriorare severă a pielii (de exemplu, leziuni severe, pustule etc.) care pot implica întreaga suprafață a corpului și care poate fi chiar letală

- vătămare a unei componente a creierului (așa-numita materie albă) care poate pune viața în pericol (leucoencefalopatie).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului sau asistentei dumneavoastră. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează TEPADINA**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi TEPADINA după data de expirare înscrisă pe cutie şi eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra şi transporta la frigider (2°C‑8°C).

A nu se congela.

După reconstituire, produsul este stabil timp de 80 ore dacă se păstrează la 2°C ‑8°C.

După diluare, produsul este stabil timp de până la 48 de ore dacă se păstrează la 2°C ‑8°C şi timp de până la 6 ore dacă se păstrează la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul

cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea

mediului.

1. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine TEPADINA**

- Substanţa activă este tiotepa. Un flacon conţine 15 mg tiotepa. În urma reconstituirii, fiecare ml conţine 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

- TEPADINA nu conţine alte componente.

**Cum arată TEPADINA şi conţinutul ambalajului**

TEPADINA este o pulbere cristalină albă disponibilă într-un flacon din sticlă conţinând 15 mg tiotepa.

Fiecare cutie de carton conţine 1 flacon.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39 02 40700445

[adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Accord Healthcare bv  Tèl/Tel: +32 51 79 40 12 | **Lietuva**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 |
| **България**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Teл.: +48 22 577 28 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Accord Healthcare bv  Tèl/Tel: +32 51 79 40 12 |
| **Česká republika**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 | **Magyarország**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 577 28 00 |
| **Danmark**  Accord Healthcare AB  Tlf: + 46 8 624 00 25 | **Malta**  Accord Healthcare Ireland Ltd  Tel: +44 (0) 208 901 3370 |
| **Deutschland**  Accord Healthcare GmbH  Tel: +49 89 700 9951 0 | **Nederland**  Accord Healthcare B.V.  Tel: +31 30 850 6014 |
| **Eesti**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 | **Norge**  Accord Healthcare AB  Tlf: + 46 8 624 00 25 |
| **Ελλάδα**  Accord Healthcare Italia Srl  Τηλ: + 39 02 943 23 700 | **Österreich**  Accord Healthcare GmbH  Tel: +43 (0)662 424899-0 |
| **España**  Accord Healthcare S.L.U.  Tel: +34 93 301 00 64 | | **Polska**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 577 28 00 |
| **France**  Accord Healthcare France SAS  Tél: +33 (0)320 401 770 | | **Portugal**  Accord Healthcare, Unipessoal Lda  Tel: +351 214 697 835 |
| **Hrvatska**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 | | **România**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Ireland**  Accord Healthcare Ireland Ltd  Tel: +44 (0)1271 385257 | | **Slovenija**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Ísland**  Accord Haelthcare AB  Sími: + 46 8 624 00 25 | | **Slovenská republika**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Italia**  Accord Healthcare Italia Srl  Tel: +39 02 943 23 700 | | **Suomi/Finland**  Accord Healthcare Oy  Puh/Tel: + 358 10 231 4180 |
| **Κύπρος**  Accord Healthcare S.L.U.  Τηλ: + 34 93 301 00 64 | | **Sverige**  Accord Healthcare AB  Tel: + 46 8 624 00 25 |
| **Latvija**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 | | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Accord-UK Ltd  Tel: +44 (0)1271 385257 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

GHID DE PREPARARE

TEPADINA 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Tiotepa

Citiţi acest ghid înainte de prepararea şi administrarea TEPADINA.

1. PREZENTARE

TEPADINA este disponibil sub formă de 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

TEPADINA trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare.

2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ŞI ALTE INSTRUCŢIUNI DE MANIPULARE

Informaţii generale

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea şi eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferinţă utilizarea unei hote de siguranţă cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuşi citotoxici, trebuie dat dovadă de prudenţă în manipularea şi prepararea soluţiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacţii topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuşi la prepararea soluţiei perfuzabile. Dacă soluţia de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun şi apă din abundenţă. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundenţă.

Calcularea dozei de TEPADINA

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice la pacienţi înainte de transplantul convenţional de celule precursoare hematopoietice (HPCT) pentru afecţiuni hematologice sau tumori solide.

Dozele de TEPADINA sunt raportate, la pacienţi adulţi, adolescenți şi copii, în funcţie de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) şi de afecţiune.

Doze la adulţi

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

**Tumori solide**

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m2 (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogenic cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m2 (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într‑una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Doze la copii şi adolescenţi

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE*

**Tumori solide**

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m2/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE:

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m2/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECŢIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Reconstituire

TEPADINA trebuie reconstituit cu 1,5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile.

Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageţi prin metode aseptice 1,5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Injectaţi conţinutul seringii în flacon prin dopul de cauciuc.

Retrageţi seringa şi acul şi omogenizaţi manual prin răsturnări repetate.

Trebuie să se utilizeze doar soluţii incolore, fără macroparticule. Soluţiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescenţă; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluţii.

Diluare suplimentară în punga de perfuzie

Soluţia reconstituită este hipotonă şi trebuie diluată şi mai mult înainte de administrare, cu 500 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) (1000 ml dacă doza depăşeşte 500 mg) sau cu un volum adecvat de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obţine concentraţia TEPADINA finală între 0,5 şi 1 mg/ml

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluţiile care conţin un precipitat trebuie eliminate.

Soluţia perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienţilor utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 µm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluţiei.

TEPADINA trebuie să se administreze prin metode aseptice sub formă de perfuzie cu durata de 2‑4 ore la temperatura camerei (aproximativ 25°C ) şi în condiţii normale de iluminat.

Înainte şi după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Eliminare

TEPADINA este exclusiv de unică folosinţă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

tiotepa

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este TEPADINA şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi TEPADINA

3. Cum să utilizaţi TEPADINA

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează TEPADINA

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este TEPADINA şi pentru ce se utilizează

TEPADINA conţine substanţa activă tiotepa, care aparţine unei grupe de medicamente numite agenţi alchilanţi.

TEPADINA se utilizează pentru a pregăti pacienţii pentru transplantul de măduvă osoasă. Medicamentul acţionează prin distrugerea celulelor din măduva osoasă. Aceasta permite transplantarea de noi celule de măduvă osoasă (celule precursoare hematopoietice), care, la rândul lor, permit organismului să producă celule sanguine sănătoase.

TEPADINA poate fi administrat la adulţi, adolescenți şi copii.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi TEPADINA

**Nu utilizaţi TEPADINA**

- dacă sunteţi alergic la tiotepa,

- dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă,

- dacă alăptaţi,

- dacă vi se face un vaccin împotriva febrei galbene sau vaccinuri conținând virusuri sau bacterii vii atenuate.

**Atenţionări şi precauţii**

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi:

- probleme hepatice sau renale,

- probleme cardiace sau pulmonare,

- convulsii/crize (epilepsie) sau aveţi astfel de antecedente (dacă au fost tratate cu fenitoină sau fosfenitoină).

Deoarece Tepadina distruge celulele măduvei osoase ce produc celule sangvine, se vor efectua în mod regulat analize de sânge pe durata tratamentului pentru a verifica hemograma.

Va trebui să utilizaţi antiinfecţioase pentru prevenirea şi tratarea infecţiilor.

TEPADINA poate provoca un alt tip de cancer în viitor. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest risc cu dumneavoastră.

**TEPADINA împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi sau credeţi că aţi putea fi gravidă înainte de a vi se administra TEPADINA. Nu trebuie să utilizaţi TEPADINA în timpul sarcinii.

Atât femeile, cât şi bărbaţii care utilizează TEPADINA trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului. Bărbaţii nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului cu TEPADINA şi timp de un an după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaşte dacă acest medicament se excretă în lapte, la om. Ca măsură de precauţie, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu TEPADINA.

TEPADINA poate afecta fertilitatea la bărbaţi şi femei. Pacienţii bărbaţi trebuie să solicite conservarea spermei înainte de iniţierea terapiei.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Există probabilitatea ca anumite reacţii adverse la tiotepa, precum ameţeală, cefalee şi vedere înceţoşată, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

3. Cum să utilizaţi TEPADINA

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcţie de greutatea sau suprafaţa dumneavoastră corporală şi de boala de care suferiţi.

**Cum se administrează TEPADINA**

TEPADINA se administrează de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) după diluarea conţinutului flaconului individual. Fiecare perfuzie va avea o durată de 2-4 ore.

**Frecvenţa de administrare**

Vi se vor administra perfuzii la fiecare 12 sau 24 de ore. Tratamentul poate avea o durată de până la 5 zile. Frecvenţa de administrare şi durata tratamentului variază în funcţie de boala dumneavoastră.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, TEPADINA poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacţii adverse la terapia cu TEPADINA sau la procedura de transplantare pot include

- scăderea numărului de celule sanguine circulante (efectul prevăzut al medicamentului pentru a vă pregăti pentru infuzia de transplant)

- infecţie

- tulburări hepatice incluzând blocarea unei vene hepatice

- grefa vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)

- complicaţii respiratorii

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate numărul de celule sanguine şi valorile enzimelor hepatice pentru a detecta şi trata aceste evenimente.

Reacţiile adverse la TEPADINA se pot produce cu anumite frecvenţe care sunt definite astfel:

**Reacţii adverse foarte frecvente** **(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- predispoziţie crescută la infecţii

- stare inflamatoare în întregul organism (sepsis)

- număr scăzut de globule albe, trombocite şi globule roşii (anemie)

- celulele transplantate vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)

- ameţeală, dureri de cap, vedere înceţoşată

- tremur necontrolat al organismului (convulsie)

- senzaţie de furnicături, înţepături sau amorţeală (parestezie)

- pierdere parţială a capacităţii motorii

- stop cardiac

- greaţă, vărsături, diaree

- inflamarea mucoasei bucale (mucozită)

- iritare a stomacului, esofagului, intestinului

- inflamarea [colon](http://en.wikipedia.org/wiki/Colon_(anatomy)" \o "Colon (anatomy))ului

- anorexie, apetit alimentar scăzut

- nivel ridicat de glucoză în sânge

- erupţii trecătoare pe piele, mâncărimi, descuamare

- modificarea culorii pielii (a nu se confunda cu icterul – a se vedea mai jos)

- înroşirea pielii (eritem)

- căderea părului

- dureri de spate şi abdominale, durere

- dureri musculare şi articulare

- activitate electrică anormală a inimii (aritmie)

- [inflamarea](http://en.wikipedia.org/wiki/Inflammation" \o "Inflammation) ţesutului pulmonar

- ficat mărit

- funcţie modificată a organelor

- blocarea unei vene de la nivelul ficatului (BVO – boală venoasă ocluzivă )

- îngălbenirea pielii şi ochilor (icter)

- tulburări de auz

- obstrucţie limfatică

- hipertensiune arterială

- valori crescute ale enzimelor hepatice, renale şi digestive

- valori anormale ale electroliţilor sanguini

- creştere în greutate

- febră, stare de slăbiciune generală, frisoane

- sângerare (hemoragie)

- sângerări nazale

- umflare generală din cauza retenţiei de lichide (edem)

- durere sau inflamare la locul de injectare

- infecţie oculară (conjunctivită)

- număr scăzut de celule spermatice

- sângerări vaginale

- absenţa ciclului menstrual (amenoree)

- pierderi de memorie

- întârzierea creşterii în greutate şi înălţime

- disfuncţie a vezicii urinare

- producţie insuficientă de testosteron

- producţie insuficientă de hormoni tiroidieni

- activitate defectuoasă a glandei pituitare

- stare de confuzie

**Reacţii adverse frecvente** **(pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- anxietate, confuzie

- bombare anormală în exterior a uneia din arterele cerebrale (anevrism intracranian)

- valori crescute ale creatininei

- reacţii alergice

- ocluzia unui vas de sânge (embolie)

- tulburare de ritm cardiac

- insuficienţă cardiacă

- insuficienţă cardiovasculară

- deficit de oxigen

- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)

- sângerări pulmonare

- stop respirator

- prezenţa sângelui în urină (hematurie) şi insuficienţă renală moderată

- inflamarea vezicii urinare

- disconfort la urinare şi scăderea diurezei (disurie şi oligurie)

- creşterea cantităţii componentelor de azot în fluxul sanguin (creşterea azotului uremic - BUN)

- cataractă

- insuficienţă hepatică

- hemoragie cerebrală

- tuse

- constipaţie şi disconfort la nivelul stomacului

- obstrucţie a intestinului

- perforaţie a stomacului

- modificări ale tonusului muscular

- lipsă evidentă de coordonare a mişcărilor musculare

- echimoze (vânătăi) cauzate de un număr scăzut de trombocite

- simptome de menopauză

- cancer (neoplazii primare secundare)

- funcţie cerebrală anormală

- infertilitate la bărbaţi şi femei

**Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- inflamarea şi exfolierea pielii (psoriazis eritrodermic)

- delir, nervozitate, halucinaţii, agitaţie

- ulcer gastro-intestinal

- inflamarea ţesutului muscular al inimii (miocardită)

- stare anormală a inimii (cardiomiopatie)

**Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- tensiune crescută în arterele (vase sangvine) pulmonare (hipertensiune arterială pulmonară)

- deteriorare severă a pielii (de exemplu, leziuni severe, pustule etc.) care pot implica întreaga suprafață a corpului și care poate fi chiar letală

- vătămare a unei componente a creierului (așa-numita materie albă) care poate pune viața în pericol (leucoencefalopatie).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului sau asistentei dumneavoastră. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează TEPADINA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi TEPADINA după data de expirare înscrisă pe cutie şi eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra şi transporta la frigider (2°C‑8°C).

A nu se congela.

După reconstituire, produsul este stabil timp de 80 ore dacă se păstrează la 2°C ‑8°C.

După diluare, produsul este stabil timp de până la 48 de ore dacă se păstrează la 2°C ‑8°C şi timp de până la 6 ore dacă se păstrează la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul

cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea

mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine TEPADINA**

- Substanţa activă este tiotepa. Un flacon conţine 100 mg tiotepa. În urma reconstituirii, fiecare ml conţine 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

- TEPADINA nu conţine alte componente.

**Cum arată TEPADINA şi conţinutul ambalajului**

TEPADINA este o pulbere cristalină albă disponibilă într-un flacon din sticlă conţinând 100 mg tiotepa.

Fiecare cutie de carton conţine 1 flacon.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39 02 40700445

[adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Accord Healthcare bv  Tèl/Tel: +32 51 79 40 12 | **Lietuva**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 |
| **България**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Teл.: +48 22 577 28 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Accord Healthcare bv  Tèl/Tel: +32 51 79 40 12 |
| **Česká republika**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 | **Magyarország**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 577 28 00 |
| **Danmark**  Accord Healthcare AB  Tlf: + 46 8 624 00 25 | **Malta**  Accord Healthcare Ireland Ltd  Tel: +44 (0) 208 901 3370 |
| **Deutschland**  Accord Healthcare GmbH  Tel: +49 89 700 9951 0 | **Nederland**  Accord Healthcare B.V.  Tel: +31 30 850 6014 |
| **Eesti**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 | **Norge**  Accord Healthcare AB  Tlf: + 46 8 624 00 25 |
| **Ελλάδα**  Accord Healthcare Italia Srl  Τηλ: + 39 02 943 23 700 | **Österreich**  Accord Healthcare GmbH  Tel: +43 (0)662 424899-0 |
| **España**  Accord Healthcare S.L.U.  Tel: +34 93 301 00 64 | | **Polska**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 577 28 00 |
| **France**  Accord Healthcare France SAS  Tél: +33 (0)320 401 770 | | **Portugal**  Accord Healthcare, Unipessoal Lda  Tel: +351 214 697 835 |
| **Hrvatska**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 | | **România**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Ireland**  Accord Healthcare Ireland Ltd  Tel: +44 (0)1271 385257 | | **Slovenija**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Ísland**  Accord Healthcare AB  Sími: + 46 8 624 00 25 | | **Slovenská republika**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Italia**  Accord Healthcare Italia Srl  Tel: +39 02 943 23 700 | | **Suomi/Finland**  Accord Healthcare Oy  Puh/Tel: + 358 10 231 4180 |
| **Κύπρος**  Accord Healthcare S.L.U.  Τηλ: + 34 93 301 00 64 | | **Sverige**  Accord Healthcare AB  Tel: + 46 8 624 00 25 |
| **Latvija**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 | | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Accord-UK Ltd  Tel: +44 (0)1271 385257 |

**Acest prospect a fost revizuit în:**

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

GHID DE PREPARARE

TEPADINA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Tiotepa

Citiţi acest ghid înainte de prepararea şi administrarea TEPADINA.

1. PREZENTARE

TEPADINA este disponibil sub formă de 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

TEPADINA trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare.

2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ŞI ALTE INSTRUCŢIUNI DE MANIPULARE

Informaţii generale

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea şi eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferinţă utilizarea unei hote de siguranţă cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuşi citotoxici, trebuie dat dovadă de prudenţă în manipularea şi prepararea soluţiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacţii topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuşi la prepararea soluţiei perfuzabile. Dacă soluţia de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun şi apă din abundenţă. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundenţă.

Calcularea dozei de TEPADINA

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice la pacienţi înainte de transplantul convenţional de celule precursoare hematopoietice (HPCT) pentru afecţiuni hematologice sau tumori solide.

Dozele de TEPADINA sunt raportate, la pacienţi adulţi şi copii, în funcţie de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) şi de afecţiune.

Doze la adulţi

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

**Tumori solide**

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m2 (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogenic cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m2 (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într‑una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Doze la copii şi adolescenţi

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE*

**Tumori solide**

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m2/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m2/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECŢIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Reconstituire

TEPADINA trebuie reconstituit cu 10 ml apă pentru preparate injectabile.

Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageţi prin metode aseptice 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Injectaţi conţinutul seringii în flacon prin dopul de cauciuc.

Retrageţi seringa şi acul şi omogenizaţi manual prin răsturnări repetate.

Trebuie să se utilizeze doar soluţii incolore, fără macroparticule. Soluţiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescenţă; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluţii.

Diluare suplimentară în punga de perfuzie

Soluţia reconstituită este hipotonă şi trebuie diluată şi mai mult înainte de administrare, cu 500 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) (1000 ml dacă doza depăşeşte 500 mg) sau cu un volum adecvat de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obţine concentraţia TEPADINA finală între 0,5 şi 1 mg/ml.

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluţiile care conţin un precipitat trebuie aruncate.

Soluţia perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienţilor utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 µm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluţiei.

TEPADINA trebuie să se administreze prin metode aseptice sub formă de perfuzie cu durata de 2‑4 ore la temperatura camerei (aproximativ 25°C ) şi în condiţii normale de iluminat.

Înainte şi după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Eliminare

TEPADINA este exclusiv de unică folosinţă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluţie perfuzabilă**

tiotepa

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este TEPADINA şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi TEPADINA

3. Cum să utilizaţi TEPADINA

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează TEPADINA

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este TEPADINA şi pentru ce se utilizează

TEPADINA conţine substanţa activă tiotepa, care aparţine unei grupe de medicamente numite agenţi alchilanţi.

TEPADINA se utilizează pentru a pregăti pacienţii pentru transplantul de măduvă osoasă. Medicamentul acţionează prin distrugerea celulelor din măduva osoasă. Aceasta permite transplantarea de noi celule de măduvă osoasă (celule precursoare hematopoietice), care, la rândul lor, permit organismului să producă celule sanguine sănătoase.

TEPADINA poate fi administrat la adulţi, adolescenți şi copii.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi TEPADINA

**Nu utilizaţi TEPADINA**

- dacă sunteţi alergic la tiotepa,

- dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă,

- dacă alăptaţi,

- dacă vi se face un vaccin împotriva febrei galbene sau vaccinuri conținând virusuri sau bacterii vii atenuate.

**Atenţionări şi precauţii**

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi:

- probleme hepatice sau renale,

- probleme cardiace sau pulmonare,

- convulsii/crize (epilepsie) sau aveţi astfel de antecedente (dacă au fost tratate cu fenitoină sau fosfenitoină).

Deoarece Tepadina distruge celulele măduvei osoase ce produc celule sangvine, se vor efectua în mod regulat analize de sânge pe durata tratamentului pentru a verifica hemograma.

Va trebui să utilizaţi antiinfecţioase pentru prevenirea şi tratarea infecţiilor.

TEPADINA poate provoca un alt tip de cancer în viitor. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest risc cu dumneavoastră.

**TEPADINA împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi sau credeţi că aţi putea fi gravidă înainte de a vi se administra TEPADINA. Nu trebuie să utilizaţi TEPADINA în timpul sarcinii.

Atât femeile, cât şi bărbaţii care utilizează TEPADINA trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului. Bărbaţii nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului cu TEPADINA şi timp de un an după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaşte dacă acest medicament se excretă în lapte, la om. Ca măsură de precauţie, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu TEPADINA.

TEPADINA poate afecta fertilitatea la bărbaţi şi femei. Pacienţii bărbaţi trebuie să solicite recomandări pentru conservarea spermei înainte de iniţierea terapiei.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Există probabilitatea ca anumite reacţii adverse la tiotepa, precum ameţeală, cefalee şi vedere înceţoşată, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

**TEPADINA conține sodiu**

Acest medicament conține 709 mg (30,8 mmol) sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare pungă. Aceasta este echivalentă cu 35,5%din maximul recomandat.

3. Cum să utilizaţi TEPADINA

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcţie de greutatea sau suprafaţa dumneavoastră corporală şi de boala de care suferiţi.

**Cum se administrează TEPADINA**

TEPADINA se administrează de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) după diluarea conţinutului flaconului individual. Fiecare perfuzie va avea o durată de 2-4 ore.

**Frecvenţa de administrare**

Vi se vor administra perfuzii la fiecare 12 sau 24 de ore. Tratamentul poate avea o durată de până la 5 zile. Frecvenţa de administrare şi durata tratamentului variază în funcţie de boala dumneavoastră.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, TEPADINA poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacţii adverse la terapia cu TEPADINA sau la procedura de transplantare pot include

- scăderea numărului de celule sanguine circulante (efectul prevăzut al medicamentului pentru a vă pregăti pentru infuzia de transplant)

- infecţie

- tulburări hepatice incluzând blocarea unei vene hepatice

- grefa vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)

- complicaţii respiratorii

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate numărul de celule sanguine şi valorile enzimelor hepatice pentru a detecta şi trata aceste evenimente.

Reacţiile adverse la TEPADINA se pot produce cu anumite frecvenţe care sunt definite astfel:

**Reacţii adverse foarte frecvente** **(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- predispoziţie crescută la infecţii

- stare inflamatoare în întregul organism (sepsis)

- număr scăzut de globule albe, trombocite şi globule roşii (anemie)

- celulele transplantate vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)

- ameţeală, dureri de cap, vedere înceţoşată

- tremur necontrolat al organismului (convulsie)

- senzaţie de furnicături, înţepături sau amorţeală (parestezie)

- pierdere parţială a capacităţii motorii

- stop cardiac

- greaţă, vărsături, diaree

- inflamarea mucoasei bucale (mucozită)

- iritare a stomacului, esofagului, intestinului

- inflamarea [colon](http://en.wikipedia.org/wiki/Colon_(anatomy)" \o "Colon (anatomy))ului

- anorexie, apetit alimentar scăzut

- nivel ridicat de glucoză în sânge

- erupţii trecătoare pe piele, mâncărimi, descuamare

- modificarea culorii pielii (a nu se confunda cu icterul – a se vedea mai jos)

- înroşirea pielii (eritem)

- căderea părului

- dureri de spate şi abdominale, durere

- dureri musculare şi articulare

- activitate electrică anormală a inimii (aritmie)

- [inflamarea](http://en.wikipedia.org/wiki/Inflammation" \o "Inflammation) ţesutului pulmonar

- ficat mărit

- funcţie modificată a organelor

- blocarea unei vene de la nivelul ficatului (BVO – boală venoasă ocluzivă )

- îngălbenirea pielii şi ochilor (icter)

- tulburări de auz

- obstrucţie limfatică

- hipertensiune arterială

- valori crescute ale enzimelor hepatice, renale şi digestive

- valori anormale ale electroliţilor sanguini

- creştere în greutate

- febră, stare de slăbiciune generală, frisoane

- sângerare (hemoragie)

- sângerări nazale

- umflare generală din cauza retenţiei de lichide (edem)

- durere sau inflamare la locul de injectare

- infecţie oculară (conjunctivită)

- număr scăzut de celule spermatice

- sângerări vaginale

- absenţa ciclului menstrual (amenoree)

- pierderi de memorie

- întârzierea creşterii în greutate şi înălţime

- disfuncţie a vezicii urinare

- producţie insuficientă de testosteron

- producţie insuficientă de hormoni tiroidieni

- activitate defectuoasă a glandei pituitare

- stare de confuzie

**Reacţii adverse frecvente** **(pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- anxietate, confuzie

- bombare anormală în exterior a uneia din arterele cerebrale (anevrism intracranian)

- valori crescute ale creatininei

- reacţii alergice

- ocluzia unui vas de sânge (embolie)

- tulburare de ritm cardiac

- insuficienţă cardiacă

- insuficienţă cardiovasculară

- deficit de oxigen

- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)

- sângerări pulmonare

- stop respirator

- prezenţa sângelui în urină (hematurie) şi insuficienţă renală moderată

- inflamarea vezicii urinare

- disconfort la urinare şi scăderea diurezei (disurie şi oligurie)

- creşterea cantităţii componentelor de azot în fluxul sanguin (creşterea azotului uremic - BUN)

- cataractă

- insuficienţă hepatică

- hemoragie cerebrală

- tuse

- constipaţie şi disconfort la nivelul stomacului

- obstrucţie a intestinului

- perforaţie a stomacului

- modificări ale tonusului muscular

- lipsă evidentă de coordonare a mişcărilor musculare

- echimoze (vânătăi) cauzate de un număr scăzut de trombocite

- simptome de menopauză

- cancer (neoplazii primare secundare)

- funcţie cerebrală anormală

- infertilitate la bărbaţi şi femei

**Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- inflamarea şi exfolierea pielii (psoriazis eritrodermic)

- delir, nervozitate, halucinaţii, agitaţie

- ulcer gastro-intestinal

- inflamarea ţesutului muscular al inimii (miocardită)

- stare anormală a inimii (cardiomiopatie)

**Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- tensiune crescută în arterele (vase sangvine) pulmonare (hipertensiune arterială pulmonară)

- deteriorare severă a pielii (de exemplu, leziuni severe, pustule etc.) care pot implica întreaga suprafață a corpului și care poate fi chiar letală

- vătămare a unei componente a creierului (așa-numita materie albă) care poate pune viața în pericol (leucoencefalopatie).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului sau asistentei dumneavoastră. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează TEPADINA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi TEPADINA după data de expirare înscrisă pe cutie, eticheta învelitorii din aluminiu și pungă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra şi transporta la frigider (2°C‑8°C).

A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

După activarea și reconstituirea pungii, produsul este stabil timp de până la 168 de ore dacă se păstrează la 2 °C ‑8 °C şi timp de până la 56 ore dacă se păstrează la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul

cum să aruncați medicamente pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea

mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine TEPADINA**

- Substanța activă este tiotepa.

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

- Celelalte ingrediente sunt clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „TEPADINA conține sodiu”).

**Cum arată TEPADINA şi conţinutul ambalajului**

TEPADINA este furnizată sub forma unei pungi bicompartimentate, conținând 200 mg tiotepa și 200 ml soluție injectabilă clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

După reconstituire, punga conține o soluție perfuzabilă limpede și incoloră.

Fiecare pungă este ambalată într-o învelitoare de aluminiu.

Fiecare cutie conține 1 pungă.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39 02 40700445

[adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Accord Healthcare bv  Tèl/Tel: +32 51 79 40 12 | **Lietuva**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 |
| **България**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Teл.: +48 22 577 28 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Accord Healthcare bv  Tèl/Tel: +32 51 79 40 12 |
| **Česká republika**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 | **Magyarország**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 577 28 00 |
| **Danmark**  Accord Healthcare AB  Tlf.: + 46 8 624 00 25 | **Malta**  Accord Healthcare Ireland Ltd  Tel: +44 (0) 208 901 3370 |
| **Deutschland**  Accord Healthcare GmbH  Tel: +49 89 700 9951 0 | **Nederland**  Accord Healthcare B.V.  Tel: +31 30 850 6014 |
| **Eesti**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 | **Norge**  Accord Healthcare AB  Tlf: + 46 8 624 00 25 |
| **Ελλάδα**  Accord Healthcare Italia Srl  Τηλ: + 39 02 943 23 700 | **Österreich**  Accord Healthcare GmbH  Tel: +43 (0)662 424899-0 |
| **España**  Accord Healthcare S.L.U.  Tel: +34 93 301 00 64 | | **Polska**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 577 28 00 |
| **France**  Accord Healthcare France SAS  Tél: +33 (0)320 401 770 | | **Portugal**  Accord Healthcare, Unipessoal Lda  Tel: +351 214 697 835 |
| **Hrvatska**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 | | **România**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Ireland**  Accord Healthcare Ireland Ltd  Tel: +44 (0)1271 385257 | | **Slovenija**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Ísland**  Accord Healthcare AB  Sími: + 46 8 624 00 25 | | **Slovenská republika**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Italia**  Accord Healthcare Italia Srl  Tel: +39 02 943 23 700 | | **Suomi/Finland**  Accord Healthcare Oy  Puh/Tel: + 358 10 231 4180 |
| **Κύπρος**  Accord Healthcare S.L.U.  Τηλ: + 34 93 301 00 64 | | **Sverige**  Accord Healthcare AB  Tel: + 46 8 624 00 25 |
| **Latvija**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 | |  |

**Acest prospect a fost revizuit în:**

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

GHID DE PREPARARE

**TEPADINA 200 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă**

Tiotepa

Citiţi acest ghid înainte de prepararea şi administrarea TEPADINA.

1. PREZENTARE

O pungă conține tiotepa 200 mg.

După reconstituirea cu solventul, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

TEPADINA trebuie reconstituit înainte de administrare.

2 DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Calcularea dozei de TEPADINA

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice la pacienţi înainte de transplantul convenţional de celule precursoare hematopoietice (HPCT) pentru afecţiuni hematologice sau tumori solide.

Dozele de TEPADINA sunt raportate, la pacienţi adulţi şi copii, în funcţie de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) şi de afecţiune.

Dacă este necesară ajustarea dozei de TEPADINA, aceasta trebuie efectuată conform aplicației specifice.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mare de 200 mg, dar mai mică decât un multiplu, utilizatorul va suplimenta cantitatea necesară din flacoane de TEPADINA, utilizând un port dedicat (portul Luer) pentru administrarea de TEPADINA 200 mg (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect).

În cazul în care doza necesară calculată este mai mică de 200 mg, utilizatorul va elimina cantitatea în exces din soluția complet reconstituită de 1 mg/ml sau va pregăti un injectomat în care va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml.

Doze la adulţi

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

**Tumori solide**

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m2 (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogenic cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m2 (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într‑una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Doze la copii şi adolescenţi

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE*

**Tumori solide**

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m2/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m2/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECŢIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Activarea pungii și reconstituirea

TEPADINA 200 mg trebuie reconstituită cu 200 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția reconstituită finală este obținută după ruperea septului despărțitor al pungii bicompartimentate și amestecarea conținutului pungii (pulbere și solvent) până la dizolvarea completă a pulberii.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Trebuie utilizată numai soluția incoloră, fără particule.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluţiile care conţin un precipitat trebuie aruncate.

Soluţia perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienţilor utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 µm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluţiei.

TEPADINA trebuie să se administreze prin metode aseptice sub formă de perfuzie cu durata de 2‑4 ore la temperatura camerei (aproximativ 25°C ) şi în condiţii normale de iluminat.

Înainte şi după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

3. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ŞI ALTE INSTRUCŢIUNI DE MANIPULARE

Informaţii generale

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea şi eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferinţă utilizarea unei hote de siguranţă cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuşi citotoxici, trebuie dat dovadă de prudenţă în manipularea şi prepararea soluţiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacţii topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuşi la prepararea soluţiei perfuzabile. Dacă soluţia de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun şi apă din abundenţă. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundenţă.

Eliminare

TEPADINA este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

|  |  |
| --- | --- |
| Instrucțiuni de utilizare – TEPADINA® 200 mg/pungă | |
| **Figura A**  **1 - Crestături în partea superioară a pungii** | **Figura B**  **2 - Port orb (nu utilizați NICIODATĂ acest port)**  **3 - Port Luer**  **4 - Port de injectare**  **5 – Zonă etichetă**  **6 - Sept despărțitor (trebuie rupt pentru activare)**  **7 - Orificiu (pentru agățarea pungii)**  **8 - Compartiment pentru solvent**  **9 - Compartiment pentru pulbere** |

|  |  |
| --- | --- |
| **1 - ÎNDEPĂRTAȚI PARTEA SUPERIOARĂ A PUNGII** | |
| 1. Așezați punga pe o suprafață curată și stabilă, înainte de a o deschide. 2. Rupeți la nivelul crestăturii din partea superioară a pungii, localizată în apropierea porturilor **(Figura A – punctul 1).** 3. Rupeți pe lățimea ambalajului pentru a accesa punga interioară, conform **Figurii C.**   **Figura C** | 1. Extrageți punga flexibilă bicompartimentată din ambalajul secundar de aluminiu și depliați punga – **Figura D.**   **Figura D** |
| **2 – INSPECTAȚI PUNGA ÎNAINTE DE ACTIVARE** | **3 - ACTIVAȚI PUNGA** |
| Așezați punga pe o suprafață curată și stabilă, cu textul în sus și cu porturile în direcția opusă dumneavoastră, conform **Figurii E.**  Verificați să nu existe scurgeri de lichid sau de medicament din porturile de conectare **2, 3, 4** și din compartimentele **8, 9.**  Verificați integritatea septului despărțitor **6**, verificând absența lichidului în compartimentul **9**.  **Figura E** | Plasați-vă palmele pe partea inferioară a compartimentului **8** (conform **Figurii F**).  Presați cu fermitate pentru a aplica presiune în mod uniform, până când septul despărțitor **6** este complet rupt (ruperea septului despărțitor **6** poate dura până la 5 secunde de presiune continuă).  **Figura F** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PUNGA ÎNAINTE DE ACTIVARE** | | **PUNGA DUPĂ ACTIVARE** | |
| **Figura G** | | **Figura H** | |
| **NU strângeți sau NU apăsați cu putere.** | | **Figura I** | |
| **4 – INSPECTAȚI PUNGA PENTRU A CONFIRMA ACTIVAREA** | | | |
| Verificați ruperea completă a septului despărțitor **6**.  Compartimentele **8** și **9** sunt unite.  **Figura J** | | Amestecați ușor, până la dizolvarea completă a medicamentului.    **Figura K** | |
| **5 – AJUSTAREA DOZEI - Vă rugăm să consultați pct. 2. „Doze și mod de administrare” și 3. „Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare”** | | | |
| Identificați portul Luer **3**, dacă este necesară corectarea dozei.  Scoateți capacul de plastic din portul Luer.    **Figura L** | Înșurubați dispozitivul de închidere a portului Luer, conform **Figurii M**.  Nu utilizați dispozitive de închidere non-Luer în portul **3**.    **Figura M**  Asigurați-vă că aveți o conexiune complet așezată în locașul corespunzător și strângeți. | | Efectuați ajustarea dozei conform pct. **2** și **3**.    **Figura N**  Deșurubați dispozitivul, după terminare.  Plasați capacul de plastic pe portul Luer **3**, înainte de a porni perfuzia. |

|  |  |
| --- | --- |
| **6 – CONECTARE - Setul pentru perfuzie poate fi conectat la punga de perfuzie fie prin conectorul Luer, fie prin conectorul cu ac.** | |
| **VARIANTA A - CONECTAREA PRIN AC**  Identificați portul de injectare **4**, în cazul utilizării unui set de perfuzie cu ac.  Desfaceți capacul de plastic prin răsucire, înainte de introducerea acului.    **Figura O**  Introduceți conectorul cu ac.    **Figura P** | **VARIANTA B - CONECTAREA PRIN PORTUL LUER**  Selectați capacul portului Luer **3**, în cazul utilizării unui set de perfuzie cu conectare prin port Luer.  Îndepărtați capacul de plastic de pe portul Luer **3**, înainte de a conecta perfuzia la conectorul Luer.    **Figura Q**  Introduceți conectorul Luer.    **Figura R**  Asigurați-vă că aveți o conexiune complet așezată în locașul corespunzător și strângeți. |
| **7 – AGĂȚAȚI PUNGA** | |
| Agățați punga utilizând orificiul **7**. | **Figura S** |

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluţie perfuzabilă**

tiotepa

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este TEPADINA şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi TEPADINA

3. Cum să utilizaţi TEPADINA

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează TEPADINA

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este TEPADINA şi pentru ce se utilizează

TEPADINA conţine substanţa activă tiotepa, care aparţine unei grupe de medicamente numite agenţi alchilanţi.

TEPADINA se utilizează pentru a pregăti pacienţii pentru transplantul de măduvă osoasă. Medicamentul acţionează prin distrugerea celulelor din măduva osoasă. Aceasta permite transplantarea de noi celule de măduvă osoasă (celule precursoare hematopoietice), care, la rândul lor, permit organismului să producă celule sanguine sănătoase.

TEPADINA poate fi administrat la adulţi, adolescenți şi copii.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi TEPADINA

**Nu utilizaţi TEPADINA**

- dacă sunteţi alergic la tiotepa,

- dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă,

- dacă alăptaţi,

- dacă vi se face un vaccin împotriva febrei galbene sau vaccinuri conținând virusuri sau bacterii vii atenuate.

**Atenţionări şi precauţii**

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi:

- probleme hepatice sau renale,

- probleme cardiace sau pulmonare,

- convulsii/crize (epilepsie) sau aveţi astfel de antecedente (dacă au fost tratate cu fenitoină sau fosfenitoină).

Deoarece Tepadina distruge celulele măduvei osoase ce produc celule sangvine, se vor efectua în mod regulat analize de sânge pe durata tratamentului pentru a verifica hemograma.

Va trebui să utilizaţi antiinfecţioase pentru prevenirea şi tratarea infecţiilor.

TEPADINA poate provoca un alt tip de cancer în viitor. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest risc cu dumneavoastră.

**TEPADINA împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi sau credeţi că aţi putea fi gravidă înainte de a vi se administra TEPADINA. Nu trebuie să utilizaţi TEPADINA în timpul sarcinii.

Atât femeile, cât şi bărbaţii care utilizează TEPADINA trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului. Bărbaţii nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului cu TEPADINA şi timp de un an după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaşte dacă acest medicament se excretă în lapte, la om. Ca măsură de precauţie, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu TEPADINA.

TEPADINA poate afecta fertilitatea la bărbaţi şi femei. Pacienţii bărbaţi trebuie să solicite recomandări pentru conservarea spermei înainte de iniţierea terapiei.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Există probabilitatea ca anumite reacţii adverse la tiotepa, precum ameţeală, cefalee şi vedere înceţoşată, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

**TEPADINA conține sodiu**

Acest medicament conține 1418 mg (61,6 mmol) sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare pungă. Aceasta este echivalentă cu 70,9% din maximul recomandat.

3. Cum să utilizaţi TEPADINA

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcţie de greutatea sau suprafaţa dumneavoastră corporală şi de boala de care suferiţi.

**Cum se administrează TEPADINA**

TEPADINA se administrează de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) după diluarea conţinutului flaconului individual. Fiecare perfuzie va avea o durată de 2-4 ore.

**Frecvenţa de administrare**

Vi se vor administra perfuzii la fiecare 12 sau 24 de ore. Tratamentul poate avea o durată de până la 5 zile. Frecvenţa de administrare şi durata tratamentului variază în funcţie de boala dumneavoastră.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, TEPADINA poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacţii adverse la terapia cu TEPADINA sau la procedura de transplantare pot include

- scăderea numărului de celule sanguine circulante (efectul prevăzut al medicamentului pentru a vă pregăti pentru infuzia de transplant)

- infecţie

- tulburări hepatice incluzând blocarea unei vene hepatice

- grefa vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)

- complicaţii respiratorii

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate numărul de celule sanguine şi valorile enzimelor hepatice pentru a detecta şi trata aceste evenimente.

Reacţiile adverse la TEPADINA se pot produce cu anumite frecvenţe care sunt definite astfel:

**Reacţii adverse foarte frecvente** **(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- predispoziţie crescută la infecţii

- stare inflamatoare în întregul organism (sepsis)

- număr scăzut de globule albe, trombocite şi globule roşii (anemie)

- celulele transplantate vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)

- ameţeală, dureri de cap, vedere înceţoşată

- tremur necontrolat al organismului (convulsie)

- senzaţie de furnicături, înţepături sau amorţeală (parestezie)

- pierdere parţială a capacităţii motorii

- stop cardiac

- greaţă, vărsături, diaree

- inflamarea mucoasei bucale (mucozită)

- iritare a stomacului, esofagului, intestinului

- inflamarea [colon](http://en.wikipedia.org/wiki/Colon_(anatomy)" \o "Colon (anatomy))ului

- anorexie, apetit alimentar scăzut

- nivel ridicat de glucoză în sânge

- erupţii trecătoare pe piele, mâncărimi, descuamare

- modificarea culorii pielii (a nu se confunda cu icterul – a se vedea mai jos)

- înroşirea pielii (eritem)

- căderea părului

- dureri de spate şi abdominale, durere

- dureri musculare şi articulare

- activitate electrică anormală a inimii (aritmie)

- [inflamarea](http://en.wikipedia.org/wiki/Inflammation" \o "Inflammation) ţesutului pulmonar

- ficat mărit

- funcţie modificată a organelor

- blocarea unei vene de la nivelul ficatului (BVO – boală venoasă ocluzivă )

- îngălbenirea pielii şi ochilor (icter)

- tulburări de auz

- obstrucţie limfatică

- hipertensiune arterială

- valori crescute ale enzimelor hepatice, renale şi digestive

- valori anormale ale electroliţilor sanguini

- creştere în greutate

- febră, stare de slăbiciune generală, frisoane

- sângerare (hemoragie)

- sângerări nazale

- umflare generală din cauza retenţiei de lichide (edem)

- durere sau inflamare la locul de injectare

- infecţie oculară (conjunctivită)

- număr scăzut de celule spermatice

- sângerări vaginale

- absenţa ciclului menstrual (amenoree)

- pierderi de memorie

- întârzierea creşterii în greutate şi înălţime

- disfuncţie a vezicii urinare

- producţie insuficientă de testosteron

- producţie insuficientă de hormoni tiroidieni

- activitate defectuoasă a glandei pituitare

- stare de confuzie

**Reacţii adverse frecvente** **(pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- anxietate, confuzie

- bombare anormală în exterior a uneia din arterele cerebrale (anevrism intracranian)

- valori crescute ale creatininei

- reacţii alergice

- ocluzia unui vas de sânge (embolie)

- tulburare de ritm cardiac

- insuficienţă cardiacă

- insuficienţă cardiovasculară

- deficit de oxigen

- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)

- sângerări pulmonare

- stop respirator

- prezenţa sângelui în urină (hematurie) şi insuficienţă renală moderată

- inflamarea vezicii urinare

- disconfort la urinare şi scăderea diurezei (disurie şi oligurie)

- creşterea cantităţii componentelor de azot în fluxul sanguin (creşterea azotului uremic - BUN)

- cataractă

- insuficienţă hepatică

- hemoragie cerebrală

- tuse

- constipaţie şi disconfort la nivelul stomacului

- obstrucţie a intestinului

- perforaţie a stomacului

- modificări ale tonusului muscular

- lipsă evidentă de coordonare a mişcărilor musculare

- echimoze (vânătăi) cauzate de un număr scăzut de trombocite

- simptome de menopauză

- cancer (neoplazii primare secundare)

- funcţie cerebrală anormală

- infertilitate la bărbaţi şi femei

**Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- inflamarea şi exfolierea pielii (psoriazis eritrodermic)

- delir, nervozitate, halucinaţii, agitaţie

- ulcer gastro-intestinal

- inflamarea ţesutului muscular al inimii (miocardită)

- stare anormală a inimii (cardiomiopatie)

**Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- tensiune crescută în arterele (vase sangvine) pulmonare (hipertensiune arterială pulmonară)

- deteriorare severă a pielii (de exemplu, leziuni severe, pustule etc.) care pot implica întreaga suprafață a corpului și care poate fi chiar letală

- vătămare a unei componente a creierului (așa-numita materie albă) care poate pune viața în pericol (leucoencefalopatie).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului sau asistentei dumneavoastră. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează TEPADINA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi TEPADINA după data de expirare înscrisă pe cutie, eticheta învelitorii din aluminiu și pungă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra şi transporta la frigider (2°C‑8°C).

A nu se congela.

A se ține punga în învelitoarea de aluminiu pentru a fi protejată de activare.

După activarea și reconstituirea pungii, produsul este stabil timp de până la 168 de ore dacă se păstrează la 2 °C ‑8 °C şi timp de până la 56 ore dacă se păstrează la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul

cum să aruncați medicamente pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea

mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine TEPADINA**

- Substanța activă este tiotepa.

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

- Celelalte ingrediente sunt clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „TEPADINA conține sodiu”).

**Cum arată TEPADINA şi conţinutul ambalajului**

TEPADINA este furnizată sub forma unei pungi bicompartimentate, conținând 400 mg tiotepa și 400 ml soluție injectabilă clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

După reconstituire, punga conține o soluție perfuzabilă limpede și incoloră.

Fiecare pungă este ambalată într-o învelitoare de aluminiu.

Fiecare cutie conține 1 pungă.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39 02 40700445

[adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Accord Healthcare bv  Tèl/Tel: +32 51 79 40 12 | **Lietuva**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 |
| **България**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Teл.: +48 22 577 28 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Accord Healthcare bv  Tèl/Tel: +32 51 79 40 12 |
| **Česká republika**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 | **Magyarország**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 577 28 00 |
| **Danmark**  Accord Healthcare AB  Tlf.: + 46 8 624 00 25 | **Malta**  Accord Healthcare Ireland Ltd  Tel: +44 (0) 208 901 3370 |
| **Deutschland**  Accord Healthcare GmbH  Tel: +49 89 700 9951 0 | **Nederland**  Accord Healthcare B.V.  Tel: +31 30 850 6014 |
| **Eesti**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 | **Norge**  Accord Healthcare AB  Tlf: + 46 8 624 00 25 |
| **Ελλάδα**  Accord Healthcare Italia Srl  Τηλ: + 39 02 943 23 700 | **Österreich**  Accord Healthcare GmbH  Tel: +43 (0)662 424899-0 |
| **España**  Accord Healthcare S.L.U.  Tel: +34 93 301 00 64 | | **Polska**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 577 28 00 |
| **France**  Accord Healthcare France SAS  Tél: +33 (0)320 401 770 | | **Portugal**  Accord Healthcare, Unipessoal Lda  Tel: +351 214 697 835 |
| **Hrvatska**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 | | **România**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Ireland**  Accord Healthcare Ireland Ltd  Tel: +44 (0)1271 385257 | | **Slovenija**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Ísland**  Accord Healthcare AB  Sími: + 46 8 624 00 25 | | **Slovenská republika**  Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 577 28 00 |
| **Italia**  Accord Healthcare Italia Srl  Tel: +39 02 943 23 700 | | **Suomi/Finland**  Accord Healthcare Oy  Puh/Tel: + 358 10 231 4180 |
| **Κύπρος**  Accord Healthcare S.L.U.  Τηλ: + 34 93 301 00 64 | | **Sverige**  Accord Healthcare AB  Tel: + 46 8 624 00 25 |
| **Latvija**  Accord Healthcare AB  Tel: +46 8 624 00 25 | |  |

**Acest prospect a fost revizuit în:**

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

GHID DE PREPARARE

**TEPADINA 400 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă**

Tiotepa

Citiţi acest ghid înainte de prepararea şi administrarea TEPADINA.

1. PREZENTARE

O pungă conține tiotepa 400 mg.

După reconstituirea cu solventul, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

TEPADINA trebuie reconstituit înainte de administrare.

2 DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Calcularea dozei de TEPADINA

TEPADINA se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice la pacienţi înainte de transplantul convenţional de celule precursoare hematopoietice (HPCT) pentru afecţiuni hematologice sau tumori solide.

Dozele de TEPADINA sunt raportate, la pacienţi adulţi şi copii, în funcţie de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) şi de afecţiune.

Dacă este necesară ajustarea dozei de TEPADINA, aceasta trebuie efectuată conform aplicației specifice.

În cazul în care doza necesară calculată este mai mare de 400 mg, dar mai mică decât un multiplu, utilizatorul va suplimenta cantitatea necesară din flacoane de TEPADINA, utilizând un port dedicat (portul Luer) pentru administrarea de TEPADINA 400 mg (Pasul 5 din Instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect).

În cazul în care doza necesară calculată este mai mică de 400 mg, utilizatorul va elimina cantitatea în exces din soluția complet reconstituită de 1 mg/ml sau va pregăti un injectomat în care va programa cantitatea de medicament care urmează a fi administrată, în ml.

Doze la adulţi

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

**Tumori solide**

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 şi 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 şi 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m2 (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogenic cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m2 (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într‑una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Doze la copii şi adolescenţi

*HPCT CU CELULE AUTOLOGE*

**Tumori solide**

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m2/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

*HPCT CU CELULE ALOGENE*

**Afecţiuni hematologice**

Doza recomandată în afecţiunile hematologice variază de la 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 şi 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcţie de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m2/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

AFECŢIUNI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăşi doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Activarea pungii și reconstituirea

TEPADINA trebuie reconstituită cu 400 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția reconstituită finală este obținută după ruperea septului despărțitor al pungii bicompartimentate și amestecarea conținutului pungii (pulbere și solvent) până la dizolvarea completă a pulberii.

După reconstituirea cu solvent, fiecare ml de soluție conține 1 mg tiotepa.

Trebuie utilizată numai soluția incoloră, fără particule.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

Administrare

Perfuzia cu TEPADINA trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluţiile care conţin un precipitat trebuie aruncate.

Soluţia perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienţilor utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 µm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluţiei.

TEPADINA trebuie să se administreze prin metode aseptice sub formă de perfuzie cu durata de 2‑4 ore la temperatura camerei (aproximativ 25°C ) şi în condiţii normale de iluminat.

Înainte şi după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

3. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ŞI ALTE INSTRUCŢIUNI DE MANIPULARE

Informaţii generale

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea şi eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferinţă utilizarea unei hote de siguranţă cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuşi citotoxici, trebuie dat dovadă de prudenţă în manipularea şi prepararea soluţiilor de TEPADINA pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacţii topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuşi la prepararea soluţiei perfuzabile. Dacă soluţia de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun şi apă din abundenţă. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundenţă.

Eliminare

TEPADINA este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

|  |  |
| --- | --- |
| ADIENNE Instrucțiuni de utilizare pentru pungă | |
| **Figura A**  **1 - Crestături în partea superioară a pungii** | **Figura B**  **2 - Port orb (nu utilizați NICIODATĂ acest port)**  **3 - Port Luer**  **4 - Port de injectare**  **5 – Zonă etichetă**  **6 - Sept despărțitor (trebuie rupt pentru activare)**  **7 - Orificiu (pentru agățarea pungii)**  **8 - Compartiment pentru solvent**  **9 - Compartiment pentru pulbere** |

|  |  |
| --- | --- |
| **1 - ÎNDEPĂRTAȚI PARTEA SUPERIOARĂ A PUNGII** | |
| 1. Așezați punga pe o suprafață curată și stabilă, înainte de a o deschide. 2. Rupeți la nivelul crestăturii din partea superioară a pungii, localizată în apropierea porturilor **(Figura A – punctul 1).** 3. Rupeți pe lățimea ambalajului pentru a accesa punga interioară, conform **Figurii C.**   **Figura C** | 1. Extrageți punga flexibilă bicompartimentată din ambalajul secundar de aluminiu și depliați punga – **Figura D.**   **Figura D** |
| **2 – INSPECTAȚI PUNGA ÎNAINTE DE ACTIVARE** | **3 - ACTIVAȚI PUNGA** |
| Așezați punga pe o suprafață curată și stabilă, cu textul în sus și cu porturile în direcția opusă dumneavoastră, conform **Figurii E.**  Verificați să nu existe scurgeri de lichid sau de medicament din porturile de conectare **2, 3, 4** și din compartimentele **8, 9.**  Verificați integritatea septului despărțitor **6**, verificând absența lichidului în compartimentul **9**.  **Figura E** | Plasați-vă palmele pe partea inferioară a compartimentului **8** (conform **Figurii F**).  Presați cu fermitate pentru a aplica presiune în mod uniform, până când septul despărțitor **6** este complet rupt (ruperea septului despărțitor **6** poate dura până la 5 secunde de presiune continuă).  **Figura F** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PUNGA ÎNAINTE DE ACTIVARE** | | **PUNGA DUPĂ ACTIVARE** | |
| **Figura G** | | **Figura H** | |
| **NU strângeți sau NU apăsați cu putere.** | | **Figura I** | |
| **4 – INSPECTAȚI PUNGA PENTRU A CONFIRMA ACTIVAREA** | | | |
| Verificați ruperea completă a septului despărțitor **6**.  Compartimentele **8** și **9** sunt unite.  **Figura J** | | Amestecați ușor, până la dizolvarea completă a medicamentului.    **Figura K** | |
| **5 – AJUSTAREA DOZEI - Vă rugăm să consultați pct. 2. „Doze și mod de administrare” și 3. „Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare”** | | | |
| Identificați portul Luer **3**, dacă este necesară corectarea dozei.  Scoateți capacul de plastic din portul Luer.    **Figura L** | Înșurubați dispozitivul de închidere a portului Luer, conform **Figurii M**.  Nu utilizați dispozitive de închidere non-Luer în portul **3**.    **Figura M**  Asigurați-vă că aveți o conexiune complet așezată în locașul corespunzător și strângeți. | | Efectuați ajustarea dozei conform pct. **2** și **3**.    **Figura N**  Deșurubați dispozitivul, după terminare.  Plasați capacul de plastic pe portul Luer **3**, înainte de a porni perfuzia. |

|  |  |
| --- | --- |
| **6 – CONECTARE - Setul pentru perfuzie poate fi conectat la punga de perfuzie fie prin conectorul Luer, fie prin conectorul cu ac.** | |
| **VARIANTA A - CONECTAREA PRIN AC**  Identificați portul de injectare **4**, în cazul utilizării unui set de perfuzie cu ac.  Desfaceți capacul de plastic prin răsucire, înainte de introducerea acului.    **Figura O**  Introduceți conectorul cu ac.    **Figura P** | **VARIANTA B - CONECTAREA PRIN PORTUL LUER**  Selectați capacul portului Luer **3**, în cazul utilizării unui set de perfuzie cu conectare prin port Luer.  Îndepărtați capacul de plastic de pe portul Luer **3**, înainte de a conecta perfuzia la conectorul Luer.    **Figura Q**  Introduceți conectorul Luer.    **Figura R**  Asigurați-vă că aveți o conexiune complet așezată în locașul corespunzător și strângeți. |
| **7 – AGĂȚAȚI PUNGA** | |
| Agățați punga utilizând orificiul **7**. | **Figura S** |