

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TEPADINA 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
TEPADINA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TEPADINA 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 15 mg tiotepy.
Po rekonstytucji w 1,5 ml wody do wstrzykiwań każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

TEPADINA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 100 mg tiotepy.
Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Biały krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TEPADINA jest wskazany w leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi:

- z napromienianiem całego ciała lub bez, jako leczenie kondycjonujące przed allogenicznym lub autologicznym przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. haematopoietic progenitor cell transplantation – HPCT) w chorobach układu krwiotwórczego u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci.
- w leczeniu guzów litych u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci, kiedy właściwym leczeniem jest chemioterapia wysokodawkowa z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie produktu leczniczego TEPADINA powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Dawkowanie

Produkt leczniczy TEPADINA jest stosowany w różnych dawkach, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego lub guzami litymi przed HPCT.

Dawkowanie produktu leczniczego TEPADINA podano dla pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w zależności od typu HPCT (autologiczny lub allogeniczny) i choroby.

Dorośli

AUTOLOGICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m² pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m² pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m² pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

CHŁONIAK

Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m² pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m² pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m² pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

CHŁONIAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)

Zalecana dawka wynosi 185 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

SZPICZAK MNOGI

Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m² pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m² pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 120 mg/m² pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 2 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m² pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

RAK SUTKA

Zalecana dawka wynosi od 120 mg/m² pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m² pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

GUZY OUN

Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m² pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 3 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m² pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

RAK JAJNIKA

Zalecana dawka wynosi 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 500 mg/m² pc. (13,51 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

GUZY ZARODKOWE

Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m² pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m² pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 185 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m² pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m² pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

CHŁONIAK

Zalecana dawka w chłoniaku wynosi 370 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

SZPICZAK MNOGI

Zalecana dawka wynosi 185 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 185 mg/m² pc. (5 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

BIAŁACZKA

Zalecana dawka wynosi od 185 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m² pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 1 do 2 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m² pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

TALASEMIA

Zalecana dawka wynosi 370 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Dzieci i młodzież

AUTOLOGICZNY HPCT

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 150 mg/m² pc./dobę (6 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m² pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 do 3 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1 050 mg/m² pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

GUZY OUN

Zalecana dawka wynosi od 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m² pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1 050 mg/m² pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m² pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

BIAŁACZKA

Zalecana dawka wynosi 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

TALASEMIA

Zalecana dawka wynosi od 200 mg/m² pc./dobę (8 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

OPORNA CYTOPENIA

Zalecana dawka wynosi 125 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m² pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

CHOROBY GENETYCZNE

Zalecana dawka wynosi 125 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

NIEDOKRWISTOŚĆ SIERPOWATA

Zalecana dawka wynosi 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Tiotepa i jej metabolity są w niewielkim stopniu wydalane z moczem, dlatego u osób z niewydolnością nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie zaleca się modyfikacji dawki. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny stosowania tiotepy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością wątroby. Nie zaleca się modyfikacji dawki w przypadku przemijających zmian parametrów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących oceny stosowania tiotepy u osób w podeszłym wieku. Jednak w badaniach klinicznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat stosowano takie same dawki łączne, jak u innych pacjentów. Nie było potrzeby modyfikacji dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy TEPADINA powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia w postaci infuzji dożylniej trwającej 2–4 godziny przy użyciu cewnika umieszczonego w żyłę centralnej.

Każdą fiolkę produktu należy zrekonstruować w 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) lub 10 ml (TEPADINA 100 mg) jałowej wody do wstrzykiwań. Całkowitą objętość zrekonstruowanych fiolek, która ma być wstrzyknięta, należy przed podaniem dodatkowo rozcieńczyć w 500 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml, jeśli dawka jest większa niż 500 mg). W przypadku dzieci, jeśli dawka jest mniejsza niż 250 mg, można użyć odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), tak aby otrzymać produkt TEPADINA o stężeniu końcowym między 0,5 a 1 mg/ml. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i dalszego rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Przypadkowy kontakt z tiotepą może wywołać reakcje miejscowe. Dlatego podczas przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się zakładanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze i szczepionkami zawierającymi żywe wirusy i bakterie (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wskutek leczenia tiotepą w zalecanej dawce i zgodnie z zalecanym schematem dochodzi do głębokiej mielosupresji, która występuje u wszystkich pacjentów. Może rozwinąć się ciężka granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość lub którekolwiek z tych objawów łącznie. Podczas leczenia i aż do momentu wyzdrowienia należy wykonywać częste badania morfologii krwi z oceną liczby krwinek białych i płytek krwi. W zależności od wskazań klinicznych należy stosować przetoczenia płytek krwi i krwinek czerwonych oraz czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Podczas leczenia tiotepą i przez okres co najmniej 30 dni po przeszczepie zaleca się codzienne oznaczanie liczby krwinek białych i płytek krwi.

W okresie neutropenii należy rozważyć profilaktyczne lub empiryczne stosowanie leków przeciwko zakażeniom (bakteryjnym, grzybiczym, wirusowym) w profilaktyce i leczeniu zakażeń.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tiotepy u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością wątroby. Podczas leczenia takich pacjentów, po przeszczepie zaleca się regularne monitorowanie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny w surowicy w celu wczesnego wykrycia hepatotoksyczności.

U pacjentów po przebytej radioterapii przewyższającej trzy cykle chemioterapii lub równoważnej bądź u osób po przeszczepie komórek macierzystych może wystąpić zwiększone ryzyko choroby zarostowej żył wątrobowych (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozpoznanymi chorobami serca, a podczas stosowania tiotepy należy regularnie monitorować czynność serca.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami nerek, a podczas leczenia za pomocą tiotepy okresowo monitorować czynność nerek.

Tiotepa może wywierać toksyczny wpływ na płuca, który może się nakładać na działania innych leków cytotoksycznych (busulfan, fludarabina, cyklofosfamid) (patrz punkt 4.8).

Wcześniejsze napromienianie mózgu lub czaszki i rdzenia kręgowego może przyczyniać się do wystąpienia ciężkich reakcji toksycznych (np. encefalopatia).

Należy poinformować pacjenta o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów wtórnych wskutek stosowania tiotepy, która jest znanym czynnikiem rakotwórczym u ludzi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z żywymi atenuowanymi szczepionkami (z wyjątkiem szczepionek przeciwko żółtej febrze), fenytoiną i fosfenytoiną (patrz punkt 4.5).

Tiotepy nie wolno stosować równocześnie z cyklofosfamidem, jeśli oba produkty lecznicze są obecne w tym samym schemacie leczenia kondycjonującego. Produkt TEPADINA należy podać po zakończeniu infuzji cyklofosfamidu (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i inhibitorów CYP2B6 lub CYP3A4 należy dokładnie monitorować kliniczny stan pacjenta (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak większość środków alkilujących, tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia i nie powinni płodzić potomstwa w okresie leczenia i przez rok po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Specyficzne interakcje z tiotepą

Nie należy podawać żywych szczepionek bakteryjnych i wirusowych pacjentom leczonym chemioterapeutykami immunosupresyjnymi, a pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące.

Wydaje się, że tiotepa jest metabolizowana z udziałem CYP2B6 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie leku z inhibitorami CYP2B6 (na przykład kłopidogrel i tyklopidyna) lub CYP3A4 (na przykład azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i inhibitory proteazy) może prowadzić do zwiększenia stężenia tiotepy w osoczu i potencjalnego zmniejszenia stężenia aktywnego metabolitu TEPA. Jednoczesne podawanie induktorów cytochromu P450 (takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital) może prowadzić do zwiększenia metabolizmu tiotepy i w rezultacie do podwyższenia stężenia jej aktywnego metabolitu w osoczu. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i tych produktów leczniczych należy dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta.

Tiotepa jest słabym inhibitorem CYP2B6 i może przez to potencjalnie zwiększać w osoczu stężenia substancji metabolizowanych z udziałem CYP2B6, takich jak ifosfamid, tamoksyfen, bupropion, efawirenz i cyklofosfamid. CYP2B6 katalizuje metaboliczną konwersję cyklofosfamidu do jego aktywnej postaci 4-hydroksycyklofosfamidu (4-OHCP), dlatego jednoczesne stosowanie tiotepy może prowadzić do zmniejszenia stężenia aktywnego 4-OHCP. Zatem podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i tych produktów leczniczych należy monitorować stan kliniczny pacjenta.

Przeciwwskazania dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi lekami

Szczepionka przeciwko żółtej febrze: ryzyko śmiertelnej ogólnoustrojowej choroby wywołanej szczepieniem.

Ogólnie rzecz biorąc, żywych szczepionek wirusowych i bakteryjnych nie wolno podawać pacjentom otrzymującym immunosupresyjny lek chemioterapeutyczny i muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem.

Leki, których jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Żywe szczepionki atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ryzyko ogólnoustrojowej, możliwie śmiertelnej choroby. Ryzyko zwiększa się u osób, u których z powodu choroby podstawowej doszło już do immunosupresji.

Jeśli to możliwe, w zastępstwie należy zastosować inaktywowaną szczepionkę wirusową (poliomyelitis).

Fenytoina: ryzyko nasilenia drgawek w wyniku zmniejszenia wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym przez cytotoksyczny produkt leczniczy lub ryzyko zwiększenia toksyczności i utraty skuteczności cytotoksycznego produktu leczniczego z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Leki, których jednoczesne stosowanie należy rozważyć

Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Alkilujące środki chemioterapeutyczne, takie jak tiotepa, hamują aktywność pseudocholinoesterazy w osoczu o 35–70%. Działanie sukcynylocholinu może być wydłużone o 5 do 15 minut.

Tiotepy nie wolno stosować równocześnie z cyklofosfamidem, jeśli oba produkty lecznicze są obecne w tym samym schemacie leczenia kondycjonującego. Produkt TEPADINA należy podawać po zakończeniu infuzji cyklofosfamidu.

Jednoczesne stosowanie tiotepy z innymi lekami mielosupresyjnymi lub mielotoksycznymi (takimi jak cyklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabina, treosulfan) może zwiększać ryzyko niepożądanych działań hematologicznych z powodu nakładających się profilów toksyczności tych produktów leczniczych.

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych

W chorobach nowotworowych, ze względu na podwyższone ryzyko zakrzepicy, często stosowane są leki przeciwzakrzepowe. Ze względu na wysoką zmienność osobniczą stanu koagulacji podczas choroby nowotworowej i możliwe interakcje pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjenta doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy zwiększyć częstość oznaczania wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia, a przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy. Mężczyźni nie powinni dopuścić do spłodzenia dziecka w trakcie leczenia oraz przez rok po jego zakończeniu (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tiotepy u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych wykazano, że podobnie jak większość środków alkilujących, tiotepa wywołuje obumieranie zarodka i płodu oraz powstawanie wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Dlatego tiotepa jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tiotepa przenika do mleka ludzkiego. Z powodu właściwości farmakologicznych i potencjalnej toksyczności dla noworodków/dzieci karmionych piersią, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia tiotepą.

Płodność

Podobnie jak większość środków alkilujących tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

TEPADINA wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe, że niektóre działania niepożądane tiotepy, takie jak zawroty głowy, bóle głowy i niewyraźne widzenie, mogą zaburzać te czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania tiotepy zostało ocenione podczas przeglądu zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w opublikowanych danych z badań klinicznych. W tych badaniach tiotepa była stosowana u łącznie 6 588 pacjentów dorosłych i 902 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Ciężkie działania toksyczne dotyczące układu hematologicznego, wątroby i układu oddechowego zostały uznane za spodziewane skutki leczenia kondycjonującego i procesu przeszczepu. Obejmują one zakażenia i chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), które, chociaż nie bezpośrednio związane z leczeniem, były głównymi przyczynami chorobowości i śmiertelności, zwłaszcza w przypadku allogenicznych HPCT.

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania różnych schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę to: zakażenia, cytopenia, ostra GVHD, przewlekła GVHD, zaburzenia żołądka i jelit, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie błon śluzowych.

Leukoencefalopatia

U pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci, którzy wcześniej byli wielokrotnie poddawani chemioterapii, w tym leczeniu metotreksatem i radioterapią, po leczeniu tiotepą stwierdzano przypadki leukoencefalopatii, w niektórych przypadkach zakończonej zgonem.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dorośli

Poniżej, według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania, zestawiono działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem kondycjonującym zawierającym tiotepę, które były zgłaszane u dorosłych pacjentów częściej niż w pojedynczych przypadkach. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na zakażenia Posocznica		Zespół wstrząsu toksycznego	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia Trombocytopenia Neutropenia z gorączką Niedokrwistość Pancytopenia Granulocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	Nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność przysadki mózgowej		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt Zmniejszony apetyt Hiperglukemia			
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania Zaburzenia stanu psychicznego	Niepokój	Majaczenie Nerwowość Omamy Pobudzenie	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy Niewyraźne widzenie Encefalopatia Drgawki Zaburzenia czucia	Tętniak wewnątrzczaszkowy Zaburzenia pozapiramidowe Zaburzenia funkcji poznawczych Krwotok mózgowy		Leukoencefalopatia
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Zaćma		
Zaburzenia ucha i błędnika	Oslabienie słuchu Ototoksyczność Szumy uszne			
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca	Tachykardia Niewydolność serca	Kardiomiopatia Zapalenie mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk limfatyczny	Krwotok Zator		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
	Nadciśnienie tętnicze			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Idiopatyczne zapalenie płuc Krwawienia z nosa	Obrzęk płuc Kaszel Zapalenie pęcherzyków płucnych	Niedotlenienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zapalenie przełyku Wymioty Biegunka Niestrawność Ból brzucha Zapalenie jelit Zapalenie jelita grubego	Zaparcie Perforacja przewodu pokarmowego Niedrożność jelit	Owrzodzenie przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych Powiększenie wątroby Żółtaczka			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Łysienie	Rumień	Zaburzenia pigmentacji Erytrodermia Łuszczycowa	Ciężkie, toksyczne reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból mięśni Ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	Problemy z oddawaniem moczu Oliguria Niewydolność nerek Zapalenie pęcherza moczowego Krwimocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak plemników w ejakulacie Brak miesiączki Krwawienie z macicy	Objawy menopauzalne Niepłodność u kobiet Niepłodność u mężczyzn		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Osłabienie Dreszcze Obrzęki uogólnione Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia Ból w miejscu wstrzyknięcia Zapalenie błon śluzowych	Niewydolność wielonarządowa Ból		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		

Dzieci i młodzież

Poniżej, według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania, zestawiono działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem kondycjonującym zawierającym tiotepę, które były zgłaszane u dzieci i młodzieży częściej niż w pojedynczych przypadkach. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na zakażenia Posocznica	Plamica małopłytkowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia Neutropenia z gorączką Niedokrwistość Pancytopenia Granulocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi		
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność przysadki mózgowej Niedorozwój gonad Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia stanu psychicznego	Zaburzenia psychiczne wywołane ogólnym stanem zdrowia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Encefalopatia Drgawki Krwotok mózgowy Zaburzenia pamięci Niedowład	Ataksja	Leukoencefalopatia
Zaburzenia ucha i błędnika	Oslabienie słuchu		
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca	Niewydolność sercowo-naczyniowa Niewydolność serca	
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok	Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Idiopatyczne zapalenie płuc Krwotok płucny Obrzęk płuc Krwawienia z nosa Niedotlenienie Zatrzymanie oddychania	Tętnicze nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Wymioty Biegunka Ból brzucha	Zapalenie jelit Niedrożność jelit	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych	Niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Rumień Łuszczenie się skóry Zaburzenia pigmentacji		Ciężkie, toksyczne reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
			martwicy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zahamowanie wzrostu		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia pęcherza moczowego	Niewydolność nerek Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Zapalenie błon śluzowych Ból Niewydolność wielonarządowa		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zaburzenia elektrolitowe we krwi Wydłużenie czasu protrombinowego	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia związanego z przedawkowaniem leku. Najważniejsze działania niepożądane spodziewane w przypadku przedawkowania to ablacja szpiku kostnego i pancytopenia.

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie tiotepy.

Należy ściśle monitorować stan hematologiczny i zastosować skuteczne środki podtrzymujące w zależności od wskazań leczniczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, kod ATC: L01AC01

Mechanizm działania

Tiotepa jest wieloczynnym środkiem cytotoksycznym związanym pod względem chemicznym i farmakologicznym z iperytem azotowym. Uważa się, że działanie radiomimetyczne tiotepy występuje poprzez uwolnienie rodników imin etylenowych, w wyniku czego, podobnie jak w przypadku radioterapii, dochodzi do rozerwania wiązań DNA np. poprzez alkilację guaniny w pozycji N-7, rozerwanie wiązania pomiędzy podstawą purynową i cukrem i uwolnienie alkilowanej guaniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie kondycjonujące musi prowadzić do zmniejszenia liczby komórek nowotworowych i w idealnym przypadku do eradykacji choroby. Tiotepa doprowadza do ablacji szpiku, ponieważ jej toksyczność ograniczająca dawkę umożliwia istotne zwiększanie dawki podczas infuzji autologicznych komórek macierzystych układu krwiotwórczego. W allogenicznym HPCT leczenie kondycjonujące musi doprowadzić do immunosupresji i ablacji szpiku w stopniu wystarczającym do uniknięcia odrzucenia przeszczepu przez gospodarza. Z powodu silnych właściwości mieloablacyjnych tiotepa zwiększa immunosupresję i ablację szpiku kostnego biorcy i w ten sposób umacnia przeszczep; kompensuje to utratę efektu przeszczep przeciwko białaczce (GvL) związanego z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Jako środek alkilujący tiotepa wywołuje największe zahamowanie wzrostu komórek guza *in vitro* przy najmniejszym zwiększeniu stężenia produktu leczniczego. Z powodu braku toksyczności pozaszpikowej pomimo zwiększenia dawki powyżej dawki mielotoksycznej, tiotepę stosuje się od dziesięcioleci w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi przed autologicznym i allogenicznym HPCT. Podsumowano wyniki opublikowanych badań klinicznych, stanowiące poparcie skuteczności tiotepy:

Autologiczny HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Przeszczep: Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.

Przeżycie wolne od choroby (DFS): Wynosi 43% po pięciu latach, co potwierdza, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HPCT stanowią skuteczną strategię leczenia u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano 60% lub mniejszy odsetek nawrotów po ponad roku, co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności. W niektórych ocenionych schematach leczenia kondycjonującego obserwowano także mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po pięciu latach.

Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 29% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 22 do 63 miesięcy.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wykazano wartości RRM w zakresie 2,5%–29%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 21% po roku, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Guzy lite

Przeszczep: Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.

Przeżycie wolne od choroby (DFS): Odsetki zgłaszane w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z guzami litymi.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę wykazano mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po ponad roku, co jest uznawane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności leku. W niektórych przypadkach wykazano 35% i 45% wskaźniki nawrotu, odpowiednio po 5 i 6 latach.

Ogólne przeżycie: Ogólne przeżycie wyniosło od 30% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 11,7 do 87 miesięcy.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 2%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 7,4%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z guzami litymi.

Allogeniczny HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego (92–100%) i uznano, że doszło do nich w spodziewanym czasie. Zatem można uznać, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę prowadzą do ablacji szpiku kostnego.

GvHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi): we wszystkich ocenionych schematach leczenia kondycjonującego odsetki występowania ostrej GvHD w stopniu III-IV były niskie (od 4% do 24%).

Przeżycie wolne od choroby (DFS): Odsetki zgłaszane po okresie obserwacji dłuższym niż 1 rok i trwającym do 5 lat potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po allogenicznym HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę wykazano niższy niż 40% odsetek nawrotów (co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności) W niektórych przypadkach wykazano niższe niż 40% wskaźniki nawrotu również po 5 i po 10 latach.

Ogólne przeżycie: Ogólne przeżycie mieściło się w zakresie od 31% do 81% w okresie obserwacji trwającym od 7,3 do 120 miesięcy.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): wykazano niskie wartości, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w allogenicznym HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Dzieci i młodzież

Autologiczny HPCT

Guzy lite

Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.

Przeżycie wolne od choroby (DFS): DFS mieściło się w zakresie od 46% do 70% w okresie obserwacji trwającym od 36 do 57 miesięcy. Biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu guzów litych wysokiego ryzyka, wyniki DFS potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z guzami litymi.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 33% do 57% po 12–57 miesiącach. Biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu nawrotu choroby lub źle rokujących guzów litych, wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.

Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 17% do 84% w okresie obserwacji od 12,3 do 99,6 miesiąca.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 26,7%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 18%, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznym HPCT u dzieci i młodzieży z guzami litymi.

Allogeniczny HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich ocenianych schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę ze skutecznością sięgającą 96%–100%. Poprawa hematologiczna wystąpiła w oczekiwanym czasie.

Przeżycie wolne od choroby (DFS): Wykazano 40%–75% DFS w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok. Wyniki DFS potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po allogenicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę

obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 15% do 44%. Wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę we wszystkich chorobach układu krwiotwórczego.

Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 50% do 100% w okresie obserwacji od 9,4 do 121 miesięcy.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 2,5%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 30%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w allogenicznym HPCT u dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie tiotepy z przewodu pokarmowego jest niepewne: niestała kwasowość wyklucza doustne podawanie tiotepy.

Dystrybucja

Tiotepa jest środkiem o wysokiej lipofilności. Po podaniu dożylnym stężenia substancji czynnej w osoczu odpowiadają modelowi dwukompartmowemu z fazą szybkiej dystrybucji. Objętość dystrybucji tiotepy jest duża i wynosi od 40,8 l/m² do 75 l/m², co oznacza dystrybucję w całkowitej ilości wody w organizmie. Wydaje się, że objętość dystrybucji tiotepy jest niezależna od podanej dawki. Frakcja niezwiązana z białkami osocza wynosi 70–90%; wykryto nieistotne wiązanie tiotepy z gamaglobulinami i minimalne wiązanie z albuminami (10–30%).

Po podaniu dożylnym ekspozycja OUN na produkt leczniczy jest prawie taka sama jak ta uzyskana w osoczu; średni stosunek wartości AUC w OUN do wartości AUC w osoczu dla tiotepy wynosi 0,93. Stężenia TEPA, pierwszego wykrytego aktywnego metabolitu tiotepy, w OUN i osoczu przewyższają stężenia składnika macierzystego.

Metabolizm

Tiotepa ulega szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi w wątrobie, a jej metabolity wykryto w moczu w ciągu 1 godziny po infuzji. Te metabolity to czynne środki alkilujące, ale znaczenie, jakie odgrywają w aktywności przeciwnowotworowej tiotepy, jest nadal niewyjaśnione. Tiotepa ulega desulfuryzacji oksydacyjnej w układzie enzymatycznym cytochromu P450 CYP2B i CYP3A do głównego czynnego metabolitu – TEPA (trietylenofosforamid). Ogólna ilość wydalonej tiotepy i jej wykrytych metabolitów wynosi 54–100% całkowitej aktywności alkilującej, co świadczy o obecności innych metabolitów alkilujących. Podczas konwersji koniugatów GSH do koniugatów N-acetylocysteiny wytwarzane są GSH, cysteinylglicyna i koniugaty cysteiny. Metabolity te nie są wykrywane w moczu i, jeśli są wytwarzane, są prawdopodobnie wydalone z żółcią lub jako metabolity pośrednie szybko przekształcane do kompleksu tiotepa-kwas merkapturanowy.

Eliminacja

Całkowity klirens tiotepy wynosi od 11,4 do 23,2 l/h/m². Okres półtrwania wynosi od 1,5 do 4,1 godziny. Wszystkie wykryte metabolity: TEPA, monochlorotepa i tiotepa-kwas merkapturanowy są wydalone z moczem. Wydalanie tiotepy i TEPA z moczem jest niemal całkowicie zakończone odpowiednio po 6 i 8 godzinach. Średnie odzyskiwanie tiotepy i jej metabolitów z moczem wynosi 0,5% dla niezmienionego produktu leczniczego i monochlorotepa i 11% dla TEPA i kompleksu tiotepa-kwas merkapturanowy.

Liniowość lub nielineowość

Nie potwierdzono jednoznacznie nasycenia mechanizmów klirensu metabolicznego w przypadku dużych dawek tiotepy.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

Wydaje się, że farmakokinetyka dużych dawek tiotepy u dzieci w wieku od 2 do 12 lat nie różni się od farmakokinetyki u dzieci otrzymujących 75 mg/m² lub u osób dorosłych otrzymujących podobne dawki leku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności nerek na eliminację tiotepy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności wątroby na metabolizm i eliminację tiotepy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnym. Wykazano genotoksyczność tiotepy *in vitro* i *in vivo* i działanie rakotwórcze u myszy i szczurów. Wykazano szkodliwy wpływ tiotepy na rozrodczość i spermatogenezę u samców myszy oraz na czynność jajników u samic myszy. Lek powodował powstawanie wad rozwojowych u myszy i szczurów i obumieranie płodów u królików. Działania te obserwowano w dawkach mniejszych niż stosowane u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy TEPADINA jest niestabilny w środowisku kwaśnym.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

TEPADINA 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Nieotwarta fiolka

30 miesięcy

TEPADINA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 8 godzin po rekonstytucji podczas przechowywania w temperaturze 2°C–8°C.

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 24 godziny po rozcieńczeniu podczas przechowywania w temperaturze 2°C–8°C i przez 4 godziny podczas przechowywania w temperaturze 25°C.

Z przyczyn mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem

ponosi użytkownik. Produktu zwykle nie należy przechowywać dłużej niż określono powyżej, nawet jeśli rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

TEPADINA 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Przezroczysta szklana fiolka typu I z korkiem z gumy (chlorobutyłowej) zawierająca 15 mg tiotepy.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

TEPADINA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Przezroczysta szklana fiolka typu I z korkiem z gumy (butylowej) zawierająca 100 mg tiotepy.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego TEPADINA

Należy stosować się do procedur właściwego przygotowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Wszelkie procedury przenoszenia wymagają ścisłego przestrzegania zasad aseptyki, szczególnie zalecane jest używanie boksu z laminarnym przepływem powietrza i wyciągiem. Podobnie jak w przypadku innych substancji cytotoksycznych należy zachować ostrożność podczas podawania i przygotowywania roztworu produktu leczniczego TEPADINA, aby uniknąć przypadkowego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi. Przepadkowy kontakt z lekiem tiotepa może wywołać reakcje miejscowe. Podczas przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się stosowanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie obmyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody.

Rekonstytucja TEPADINA 15 mg

Produkt leczniczy TEPADINA należy rozpuścić w 1,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę należy pobrać 1,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań z zachowaniem warunków aseptyki.

Należy wstrzyknąć zawartość strzykawki do fiolki przez gumowy korek.

Należy usunąć strzykawkę i igłę i wymieszać, wielokrotnie obracając.

Należy stosować jedynie bezbarwne roztwory bez jakichkolwiek cząstek. Przygotowany roztwór może czasami wykazywać opalescencję; takie roztwory nadal mogą być podawane.

Rekonstytucja TEPADINA 100 mg

Produkt leczniczy TEPADINA należy rozpuścić w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę należy pobrać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań z zachowaniem warunków aseptyki.

Należy wstrzyknąć zawartość strzykawki do fiolki przez gumowy korek.

Należy usunąć strzykawkę i igłę i wymieszać, wielokrotnie obracając.

Należy stosować jedynie bezbarwne roztwory bez jakichkolwiek cząstek. Przygotowany roztwór może czasami wykazywać opalescencję; takie roztwory nadal mogą być podawane.

Dalsze rozcieńczanie w worku do infuzji

Przygotowany roztwór jest hipotoniczny i przed podaniem musi być ponownie rozcieńczony w 500 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (1 000 ml, jeśli dawka jest większa niż 500 mg) lub w odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) tak, aby otrzymać produkt TEPADINA o końcowym stężeniu między 0,5 a 1 mg/ml.

Sposób podawania

Roztwór do infuzji TEPADINA przed podaniem należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek. Roztwory zawierające osad należy usunąć.

Przed każdą infuzją i po zakończonej infuzji założony cewnik należy przepłukać około 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Roztwór do infuzji musi być podawany pacjentom za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr 0,2 µm. Filtrowanie nie ma wpływu na siłę działania roztworu.

Usuwanie odpadów

Produkt leczniczy TEPADINA jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TEPADINA 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
TEPADINA 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TEPADINA 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Jeden worek zawiera 200 mg tiotepy.
Po rozpuszczeniu w rozpuszczalniku każdy ml roztworu zawiera 1 mg tiotepy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Po rekonstytucji każdy worek zawiera 709 mg (30,8 mmol) sodu.

TEPADINA 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Jeden worek zawiera 400 mg tiotepy.
Po rozpuszczeniu w rozpuszczalniku każdy ml roztworu zawiera 1 mg tiotepy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Po rekonstytucji każdy worek zawiera 1 418 mg (61,6 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek: biały proszek.

Rozpuszczalnik: klarowny roztwór, zasadniczo bez widocznych cząstek stałych, pH 4,5–7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TEPADINA jest wskazany w leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi:

- z napromienianiem całego ciała lub bez, jako leczenie kondycjonujące przed allogenicznym lub autologicznym przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. haematopoietic progenitor cell transplantation – HPCT) w chorobach układu krwiotwórczego u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci.
- w leczeniu guzów litych u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci, kiedy właściwym leczeniem jest chemioterapia wysokodawkowa z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie produktu leczniczego TEPADINA powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Dawkowanie

Produkt leczniczy TEPADINA jest stosowany w różnych dawkach, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego lub guzami litymi przed HPCT.

Dawkowanie produktu leczniczego TEPADINA podano dla pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w zależności od typu HPCT (autologiczny lub allogeniczny) i choroby.

Dorośli

AUTOLOGICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m² pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m² pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w infuzji na dobę podawanej przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m² pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

CHŁONIAK

Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m² pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m² pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m² pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

CHŁONIAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)

Zalecana dawka wynosi 185 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

SZPICZAK MNOGI

Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m² pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m² pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 120 mg/m² pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 2 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m² pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

RAK SUTKA

Zalecana dawka wynosi od 120 mg/m² pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m² pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

GUZY OUN

Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m² pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 3 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m² pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

RAK JAJNIKA

Zalecana dawka wynosi 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 500 mg/m² pc. (13,51 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

GUZY ZARODKOWE

Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m² pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m² pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 185 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m² pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m² pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

CHŁONIAK

Zalecana dawka w chłoniaku wynosi 370 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

SZPICZAK MNOGI

Zalecana dawka wynosi 185 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 185 mg/m² pc. (5 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

BIAŁACZKA

Zalecana dawka wynosi od 185 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m² pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 1 do 2 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m² pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

TALASEMIA

Zalecana dawka wynosi 370 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Dzieci i młodzież

AUTOLOGICZNY HPCT

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 150 mg/m² pc./dobę (6 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m² pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 do 3 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1 050 mg/m² pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

GUZY OUN

Zalecana dawka wynosi od 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m² pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi

chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1 050 mg/m² pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m² pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

BIAŁACZKA

Zalecana dawka wynosi 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

TALASEMIA

Zalecana dawka wynosi od 200 mg/m² pc./dobę (8 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

OPORNA CYTOPENIA

Zalecana dawka wynosi 125 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m² pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

CHOROBY GENETYCZNE

Zalecana dawka wynosi 125 mg/m² pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

NIEDOKRWISTOŚĆ SIERPOWATA

Zalecana dawka wynosi 250 mg/m² pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m² pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Tiotepa i jej metabolity są w niewielkim stopniu wydalane z moczem, dlatego u osób z niewydolnością nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie zaleca się modyfikacji dawki. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny stosowania tiotepy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością wątroby. Nie zaleca się modyfikacji dawki w przypadku przemijających zmian parametrów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących oceny stosowania tiotepy u osób w podeszłym wieku. Jednak w badaniach klinicznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat stosowano takie same dawki łączne, jak u innych pacjentów. Nie było potrzeby modyfikacji dawki.

Sposób podawania

Produkt TEPADINA jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia w postaci infuzji trwającej 2–4 godziny przy użyciu cewnika umieszczonego w żyłę centralnej.

Worek należy wyjąć z aluminiowego opakowania wyłącznie bezpośrednio przed użyciem.

TEPADINA 200 mg

W razie konieczności dawkę produktu leczniczego TEPADINA należy dostosować w zależności określonego zastosowania.

Jeśli obliczona dawka wymagana jest większa niż 200 mg, ale mniejsza od wielokrotności tej ilości, użytkownik powinien dodać wymagane mg z fiolek produktu leczniczego TEPADINA za pomocą dedykowanego portu produktu leczniczego TEPADINA 200 mg.

Jeśli obliczona dawka wymagana jest mniejsza niż 200 mg, użytkownik musi usunąć zbędne mg w pełni odtworzonego roztworu 1 mg/ml lub ustawić pompę infuzyjną na wymaganą do podania ilość produktu leczniczego wyrażoną w ml.

TEPADINA 400 mg

W razie konieczności dawkę produktu leczniczego TEPADINA należy dostosować w zależności określonego zastosowania.

Jeśli obliczona dawka wymagana jest większa niż 400 mg, ale mniejsza od wielokrotności tej ilości, użytkownik powinien dodać wymagane mg z fiolek produktu leczniczego TEPADINA za pomocą dedykowanego portu produktu leczniczego TEPADINA 400 mg.

Jeśli obliczona dawka wymagana jest mniejsza niż 400 mg, użytkownik musi usunąć zbędne mg w pełni odtworzonego roztworu 1 mg/ml lub ustawić pompę infuzyjną na wymaganą do podania ilość produktu leczniczego wyrażoną w ml.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Przypadkowy kontakt z tiotepą może wywołać reakcje miejscowe. Dlatego podczas przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się zakładanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie obmyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze i szczepionkami zawierającymi żywe wirusy i bakterie (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wskutek leczenia tiotepą w zalecanej dawce i zgodnie z zalecanym schematem dochodzi do głębokiej mielosupresji, która występuje u wszystkich pacjentów. Może rozwinąć się ciężka granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość lub którekolwiek z tych objawów łącznie. Podczas leczenia i aż do momentu wyzdrowienia należy wykonywać częste badania morfologii krwi z oceną liczby krwinek białych i płytek krwi. W zależności od wskazań klinicznych należy stosować przetoczenia płytek krwi i krwinek czerwonych oraz czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Podczas leczenia tiotepą i przez okres co najmniej 30 dni po przeszczepie zaleca się codzienne oznaczanie liczby krwinek białych i płytek krwi.

W okresie neutropenii należy rozważyć profilaktyczne lub empiryczne stosowanie leków przeciwko zakażeniom (bakteryjnym, grzybiczym, wirusowym) w profilaktyce i leczeniu zakażeń.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tiotepy u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością wątroby. Podczas leczenia takich pacjentów, po przeszczepie zaleca się regularne monitorowanie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny w surowicy w celu wczesnego wykrycia hepatotoksyczności.

U pacjentów po przebytej radioterapii przewyższającej trzy cykle chemioterapii lub równoważnej bądź u osób po przeszczepie komórek macierzystych może wystąpić zwiększone ryzyko choroby zarostowej żył wątrobowych (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozpoznanymi chorobami serca, a podczas stosowania tiotepy należy regularnie monitorować czynność serca.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami nerek, a podczas leczenia za pomocą tiotepy okresowo monitorować czynność nerek.

Tiotepa może wywierać toksyczny wpływ na płuca, który może się nakładać na działania innych leków cytotoksycznych (busulfan, fludarabina, cyklofosfamid) (patrz punkt 4.8).

Wcześniejsze napromienianie mózgu lub czaszki i rdzenia kręgowego może przyczynić się do wystąpienia ciężkich reakcji toksycznych (np. encefalopatia).

Należy poinformować pacjenta o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów wtórnych wskutek stosowania tiotepy, która jest znanym czynnikiem rakotwórczym u ludzi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z żywymi atenuowanymi szczepionkami (z wyjątkiem szczepionek przeciwko żółtej febrze), fenytoiną i fosfenytoiną (patrz punkt 4.5).

Tiotepy nie wolno stosować równocześnie z cyklofosfamidem, jeśli oba produkty lecznicze są obecne w tym samym schemacie leczenia kondycjonującego. Produkt TEPADINA należy podać po zakończeniu infuzji cyklofosfamidu (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i inhibitorów CYP2B6 lub CYP3A4 należy dokładnie monitorować kliniczny stan pacjenta (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak większość środków alkilujących, tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia i nie powinni płodzić potomstwa w okresie leczenia i przez rok po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

TEPADINA 400 mg zawiera 1 418 mg (61,6 mmol) sodu w worku, co odpowiada 70,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osoby dorosłej.

TEPADINA 200 mg zawiera 709 mg (30,8 mmol) sodu w worku, co odpowiada 35,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Specyficzne interakcje z tiotepą

Nie należy podawać żywych szczepionek bakteryjnych i wirusowych pacjentom leczonym chemioterapeutykami immunosupresyjnymi, a pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące.

Wydaje się, że tiotepa jest metabolizowana z udziałem CYP2B6 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie leku z inhibitorami CYP2B6 (na przykład klopidogrel i tyklopidyna) lub CYP3A4 (na przykład azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i inhibitory proteazy) może prowadzić do zwiększenia stężenia tiotepy w osoczu i potencjalnego zmniejszenia stężenia aktywnego metabolitu TEPA. Jednoczesne podawanie induktorów cytochromu

P450 (takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital) może prowadzić do zwiększenia metabolizmu tiotepy i w rezultacie do podwyższenia stężenia jej aktywnego metabolitu w osoczu. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i tych produktów leczniczych należy dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta.

Tiotepa jest słabym inhibitorem CYP2B6 i może przez to potencjalnie zwiększać w osoczu stężenia substancji metabolizowanych z udziałem CYP2B6, takich jak ifosfamid, tamoksyfen, bupropion, efawirenz i cyklofosfamid. CYP2B6 katalizuje metaboliczną konwersję cyklofosfamidu do jego aktywnej postaci 4-hydroksycyklofosfamidu (4-OHCP), dlatego jednoczesne stosowanie tiotepy może prowadzić do zmniejszenia stężenia aktywnego 4-OHCP. Zatem podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i tych produktów leczniczych należy monitorować stan kliniczny pacjenta.

Przeciwwskazania dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi lekami

Szczepionka przeciwko żółtej febrze: ryzyko śmiertelnej ogólnoustrojowej choroby wywołanej szczepieniem.

Ogólnie rzecz biorąc, żywych szczepionek wirusowych i bakteryjnych nie wolno podawać pacjentom otrzymującym immunosupresyjny lek chemioterapeutyczny i muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem.

Leki, których jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Żywe szczepionki atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ryzyko ogólnoustrojowej, możliwie śmiertelnej choroby. Ryzyko zwiększa się u osób, u których z powodu choroby podstawowej doszło już do immunosupresji.

Jeśli to możliwe, w zastępstwie należy zastosować inaktywowaną szczepionkę wirusową (poliomyelitis).

Fenytoina: ryzyko nasilenia drgawek w wyniku zmniejszenia wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym przez cytotoksyczny produkt leczniczy lub ryzyko zwiększenia toksyczności i utraty skuteczności cytotoksycznego produktu leczniczego z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Leki, których jednoczesne stosowanie należy rozważyć

Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Alkilujące środki chemioterapeutyczne, takie jak tiotepa, hamują aktywność pseudocholinoesterazy w osoczu o 35–70%. Działanie sukcynylocholinylu może być wydłużone o 5 do 15 minut.

Tiotepy nie wolno stosować równocześnie z cyklofosfamidem, jeśli oba produkty lecznicze są obecne w tym samym schemacie leczenia kondycjonującego. Produkt TEPADINA należy podawać po zakończeniu infuzji cyklofosfamidu.

Jednoczesne stosowanie tiotepy z innymi lekami mielosupresyjnymi lub mielotoksycznymi (takimi jak cyklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabina, treosulfan) może zwiększać ryzyko niepożądanych działań hematologicznych z powodu nakładających się profilów toksyczności tych produktów leczniczych.

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych

W chorobach nowotworowych, ze względu na podwyższone ryzyko zakrzepicy, często stosowane są leki przeciwzakrzepowe. Ze względu na wysoką zmienność osobniczą stanu koagulacji podczas choroby nowotworowej i możliwe interakcje pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjenta doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy zwiększyć częstość oznaczania wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia, a przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciąży. Mężczyźni nie powinni dopuścić do spłodzenia dziecka w trakcie leczenia i przez rok po jego zakończeniu (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tiotepy u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych wykazano, że podobnie jak większość środków alkilujących, tiotepa wywołuje obumieranie zarodka i płodu oraz powstawanie wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Dlatego tiotepa jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tiotepa przenika do mleka ludzkiego. Z powodu właściwości farmakologicznych i potencjalnej toksyczności dla noworodków/dzieci karmionych piersią, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia tiotepą.

Płodność

Podobnie jak większość środków alkilujących tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

TEPADINA wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe, że niektóre działania niepożądane tiotepy, takie jak zawroty głowy, bóle głowy i niewyraźne widzenie, mogą zaburzać te czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania tiotepy zostało ocenione podczas przeglądu zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w opublikowanych danych z badań klinicznych. W tych badaniach tiotepa była stosowana u łącznie 6 588 pacjentów dorosłych i 902 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Ciężkie działania toksyczne dotyczące układu hematologicznego, wątroby i układu oddechowego zostały uznane za spodziewane skutki leczenia kondycjonującego i procesu przeszczepu. Obejmują one zakażenia i chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), które, chociaż nie bezpośrednio związane z leczeniem, były głównymi przyczynami chorobowości i śmiertelności, zwłaszcza w przypadku allogenicznych HPCT.

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania różnych schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę to: zakażenia, cytopenia, ostra GVHD, przewlekła GVHD, zaburzenia żołądka i jelit, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie błon śluzowych.

Leukoencefalopatia

U pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci, którzy wcześniej byli wielokrotnie poddawani chemioterapii, w tym leczeniu metotreksatem i radioterapią, po leczeniu tiotepą stwierdzano przypadki leukoencefalopatii, w niektórych przypadkach zakończonej zgonem.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dorośli

Poniżej, według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania, zestawiono działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem kondycjonującym zawierającym tiotepę, które były zgłaszane u dorosłych pacjentów częściej niż w pojedynczych przypadkach. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na zakażenia Posocznica		Zespół wstrząsu toksycznego	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia Trombocytopenia Neutropenia z gorączką Niedokrwistość Pancytopenia Granulocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	Nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność przysadki mózgowej		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt Zmniejszony apetyt Hiperglikemia			
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania Zaburzenia stanu psychicznego	Niepokój	Majaczenie Nerwowość Omamy Pobudzenie	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy Niewyraźne widzenie Encefalopatia Drgawki Zaburzenia czucia	Tętniak wewnątrzczaszkowy Zaburzenia pozapiramidowe Zaburzenia funkcji poznawczych		Leukoencefalopatia

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
		Krwotok mózgowy		
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Zaćma		
Zaburzenia ucha i błędnika	Osłabienie słuchu Ototosycyzność Szumy uszne			
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca	Tachykardia Niewydolność serca	Kardiomiopatia Zapalenie mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk limfatyczny Nadciśnienie tętnicze	Krwotok Zator		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Idiopatyczne zapalenie płuc Krwawienia z nosa	Obrzęk płuc Kaszel Zapalenie pęcherzyków płucnych	Niedotlenienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zapalenie przełyku Wymioty Biegunka Niestrawność Ból brzucha Zapalenie jelit Zapalenie jelita grubego	Zaparcie Perforacja przewodu pokarmowego Niedrożność jelit	Owrzodzenie przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych Powiększenie wątroby Żółtaczka			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Łysienie	Rumień	Zaburzenia pigmentacji Erytrodermia Łuszczycowa	Ciężkie, toksyczne reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból mięśni Ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza	Problemy z oddawaniem moczu		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
	moczowego	Oliguria Niewydolność nerek Zapalenie pęcherza moczowego Krwiomocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak plemników w ejakulacie Brak miesiączki Krwawienie z macicy	Objawy menopauzalne Niepłodność u kobiet Niepłodność u mężczyzn		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Osłabienie Dreszcze Obrzęki uogólnione Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia Ból w miejscu wstrzyknięcia Zapalenie błon śluzowych	Niewydolność wielonarządowa Ból		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		

Dzieci i młodzież

Poniżej, według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania, zestawiono działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem kondycjonującym zawierającym tiotepę, które były zgłaszane u dzieci i młodzieży częściej niż w pojedynczych przypadkach. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na zakażenia Posocznica	Plamica małopłytkowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia Neutropenia z gorączką Niedokrwistość Pancytopenia Granulocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi		
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność przysadki mózgowej Niedorozwój gonad Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia stanu psychicznego	Zaburzenia psychiczne wywołane ogólnym stanem zdrowia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Encefalopatia Drgawki Krwotok mózgowy Zaburzenia pamięci Niedowład	Ataksja	Leukoencefalopatia
Zaburzenia ucha i błędnika	Oslabienie słuchu		
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca	Niewydolność sercowo-naczyniowa Niewydolność serca	
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok	Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Idiopatyczne zapalenie płuc Krwotok płucny Obrzęk płuc Krwawienia z nosa Niedotlenienie Zatrzymanie oddychania	Tętnicze nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Wymioty	Zapalenie jelit Niedrożność jelit	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznaną
	Biegunka Ból brzucha		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych	Niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Rumień Łuszczenie się skóry Zaburzenia pigmentacji		Ciężkie, toksyczne reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zahamowanie wzrostu		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia pęcherza moczowego	Niewydolność nerek Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Zapalenie błon śluzowych Ból Niewydolność wielonarządowa		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zaburzenia elektrolitowe we krwi Wydłużenie czasu protrombinowego	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia związanego z przedawkowaniem leku. Najważniejsze działania niepożądane spodziewane w przypadku przedawkowania to ablacja szpiku kostnego i pancytopenia.

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie tiotepy.

Należy ściśle monitorować stan hematologiczny i zastosować skuteczne środki podtrzymujące w zależności od wskazań leczniczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, kod ATC: L01AC01

Mechanizm działania

Tiotepa jest wieloczynnym środkiem cytotoksycznym związanym pod względem chemicznym i farmakologicznym z iperytem azotowym. Uważa się, że działanie radiomimetyczne tiotepy występuje poprzez uwolnienie rodników imin etylenowych, w wyniku czego, podobnie jak w przypadku radioterapii, dochodzi do rozerwania wiązań DNA np. poprzez alkilację guaniny w pozycji N-7, rozerwanie wiązania pomiędzy podstawą purynową i cukrem i uwolnienie alkilowanej guaniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie kondycjonujące musi prowadzić do zmniejszenia liczby komórek nowotworowych i w idealnym przypadku do eradykacji choroby. Tiotepa doprowadza do ablacji szpiku, ponieważ jej toksyczność ograniczająca dawkę umożliwia istotne zwiększanie dawki podczas infuzji autologicznych komórek macierzystych układu krwiotwórczego. W allogenicznym HPCT leczenie kondycjonujące musi doprowadzić do immunosupresji i ablacji szpiku w stopniu wystarczającym do uniknięcia odrzucenia przeszczepu przez gospodarza. Z powodu silnych właściwości mieloablacyjnych tiotepa zwiększa immunosupresję i ablację szpiku kostnego biorcy i w ten sposób umacnia przeszczep; kompensuje to utratę efektu przeszczep przeciwko białaczce (GvL) związanego z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Jako środek alkilujący tiotepa wywołuje największe zahamowanie wzrostu komórek guza *in vitro* przy najmniejszym zwiększeniu stężenia produktu leczniczego. Z powodu braku toksyczności pozaszpikowej pomimo zwiększenia dawki powyżej dawki mielotoksycznej, tiotepę stosuje się od dziesięcioleci w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi przed autologicznym i allogenicznym HPCT. Podsumowano wyniki opublikowanych badań klinicznych, stanowiące poparcie skuteczności tiotepy:

Autologiczny HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Przeszczep: Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.

Przeżycie wolne od choroby (DFS): Wynosi 43% po pięciu latach, co potwierdza, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HTCP stanowią skuteczną strategię leczenia u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano 60% lub mniejszy odsetek nawrotów po ponad roku, co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności. W niektórych ocenionych schematach leczenia kondycjonującego obserwowano także mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po pięciu latach.

Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 29% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 22 do 63 miesięcy.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wykazano wartości RRM w zakresie 2,5%–29%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 21% po roku, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Guzy lite

Przeszczep: Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.

Przeżycie wolne od choroby (DFS): Odsetki zgłaszane w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z guzami litymi.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę wykazano mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po ponad roku, co jest uznawane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności leku. W niektórych przypadkach wykazano 35% i 45% wskaźniki

nawrotu, odpowiednio po 5 i 6 latach.

Ogólne przeżycie: Ogólne przeżycie wyniosło od 30% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 11,7 do 87 miesięcy.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 2%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 7,4%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z guzami litymi.

Allogeniczny HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego (92–100%) i uznano, że doszło do nich w spodziewanym czasie. Zatem można uznać, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę prowadzą do ablacji szpiku kostnego.

GvHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi): we wszystkich ocenionych schematach leczenia kondycjonującego odsetki występowania ostrej GvHD w stopniu III-IV były niskie (od 4% do 24%).

Przeżycie wolne od choroby (DFS): Odsetki zgłaszane po okresie obserwacji dłuższym niż 1 rok i trwającym do 5 lat potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po allogenicznych HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę wykazano niższy niż 40% odsetek nawrotów (co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności) W niektórych przypadkach wykazano niższe niż 40% wskaźniki nawrotu również po 5 i po 10 latach.

Ogólne przeżycie: Ogólne przeżycie mieściło się w zakresie od 31% do 81% w okresie obserwacji trwającym od 7,3 do 120 miesięcy.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): wykazano niskie wartości, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w allogenicznych HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Dzieci i młodzież

Autologiczny HPCT

Guzy lite

Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.

Przeżycie wolne od choroby (DFS): DFS mieściło się w zakresie od 46% do 70% w okresie obserwacji trwającym od 36 do 57 miesięcy. Biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu guzów litych wysokiego ryzyka, wyniki DFS potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z guzami litymi.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 33% do 57% po 12–57 miesiącach. Biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu nawrotu choroby lub źle rokujących guzów litych, wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.

Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 17% do 84% w okresie obserwacji od 12,3 do 99,6 miesiąca.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 26,7%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 18%, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznych HPCT u dzieci i młodzieży z guzami litymi.

Allogeniczny HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Przeszczep: Przeszczypano we wszystkich ocenianych schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę ze skutecznością sięgającą 96%–100%. Poprawa hematologiczna wystąpiła w oczekiwanym czasie.

Przeżycie wolne od choroby (DFS): Wykazano 40%–75% DFS w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok. Wyniki DSF potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po allogenicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.

Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 15% do 44%. Wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę we wszystkich chorobach układu krwiotwórczego.

Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 50% do 100% w okresie obserwacji od 9,4 do 121 miesięcy.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 2,5%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 30%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w allogenicznym HPCT u dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie tiotepy z przewodu pokarmowego jest niepewne: niestała kwasowość wyklucza doustne podawanie tiotepy.

Dystrybucja

Tiotepa jest środkiem o wysokiej lipofilności. Po podaniu dożylnym stężenia substancji czynnej w osoczu odpowiadają modelowi dwukompartmowemu z fazą szybkiej dystrybucji. Objętość dystrybucji tiotepy jest duża i wynosi od 40,8 l/m² do 75 l/m², co oznacza dystrybucję w całkowitej ilości wody w organizmie. Wydaje się, że objętość dystrybucji tiotepy jest niezależna od podanej dawki. Frakcja niezwiązana z białkami osocza wynosi 70–90%; wykryto nieistotne wiązanie tiotepy z gamaglobulinami i minimalne wiązanie z albuminami (10–30%).

Po podaniu dożylnym ekspozycja OUN na produkt leczniczy jest prawie taka sama jak ta uzyskana w osoczu; średni stosunek wartości AUC w OUN do wartości AUC w osoczu dla tiotepy wynosi 0,93. Stężenia TEPA, pierwszego wykrytego aktywnego metabolitu tiotepy, w OUN i osoczu przewyższają stężenia składnika macierzystego.

Metabolizm

Tiotepa ulega szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi w wątrobie, a jej metabolity wykryto w moczu w ciągu 1 godziny po infuzji. Te metabolity to czynne środki alkilujące, ale znaczenie, jakie odgrywają w aktywności przeciwnowotworowej tiotepy, jest nadal niewyjaśnione. Tiotepa ulega desulfuryzacji oksydacyjnej w układzie enzymatycznym cytochromu P450 CYP2B i CYP3A do głównego czynnego metabolitu – TEPA (trietylenofosforamid). Ogólna ilość wydalanej tiotepy i jej wykrytych metabolitów wynosi 54–100% całkowitej aktywności alkilującej, co świadczy o obecności innych metabolitów alkilujących. Podczas konwersji koniugatów GSH do koniugatów N-acetylocysteiny wytwarzane są GSH, cysteinyloglicyna i koniugaty cysteiny. Metabolity te nie są wykrywane w moczu i, jeśli są wytwarzane, są prawdopodobnie wydalone z żółcią lub jako metabolity pośrednie szybko przekształcane do kompleksu tiotepa-kwas merkapturanowy.

Eliminacja

Całkowity klirens tiotepy wynosi od 11,4 do 23,2 l/h·m². Okres półtrwania wynosi od 1,5 do 4,1 godziny. Wszystkie wykryte metabolity: TEPA, monochlorotepa i tiotepa-kwas merkapturanowy są wydalone z moczem. Wydalanie tiotepy i TEPA z moczem jest niemal całkowicie zakończone odpowiednio po 6 i 8 godzinach. Średnie odzyskiwanie tiotepy i jej metabolitów z moczu wynosi 0,5% dla niezmienionego produktu leczniczego i monochlorotepa i 11% dla TEPA i kompleksu tiotepa-kwas merkapturanowy.

Linijowość lub nielinijowość

Nie potwierdzono jednoznacznie nasycenia mechanizmów klirensu metabolicznego w przypadku dużych dawek tiotepy.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

Wydaje się, że farmakokinetyka dużych dawek tiotepy u dzieci w wieku od 2 do 12 lat nie różni się od farmakokinetyki u dzieci otrzymujących 75 mg/m² lub u osób dorosłych otrzymujących podobne dawki leku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności nerek na eliminację tiotepy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności wątroby na metabolizm i eliminację tiotepy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnym. Wykazano genotoksyczność tiotepy *in vitro* i *in vivo* i działanie rakotwórcze u myszy i szczurów. Wykazano szkodliwy wpływ tiotepy na rozrodczość i spermatogenezę u samców myszy oraz na czynność jajników u samic myszy. Lek powodował powstawanie wad rozwojowych u myszy i szczurów i obumieranie płodów u królików. Działania te obserwowano w dawkach mniejszych niż stosowane u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Brak

Rozpuszczalnik

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy TEPADINA jest niestabilny w środowisku kwaśnym.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Worek inaktywowany

2 lata.

Po aktywacji worka i rekonstytucji

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć bezpośrednio po aktywacji i rekonstytucji.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego produktu w aktywowanym worku przez do 48 godziny podczas przechowywania w temperaturze 2°C–8°C i przez do 6 godziny w temperaturze 25°C.

Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Produktu zwykle nie należy przechowywać dłużej niż określono

powyżej, nawet jeśli odtworzenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Worek należy przechowywać w aluminiowym opakowaniu w celu ochrony przed aktywacją.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

TEPADINA 200 mg

TEPADINA jest dostarczany w dwukomorowym worku zawierającym 200 mg proszku w jednej komorze i 200 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w drugiej komorze.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA jest dostarczany w dwukomorowym worku zawierającym 400 mg proszku w jednej komorze i 400 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w drugiej komorze.

Worek TEPADINA 200 mg i 400 mg jest wykonany z wielowarstwowego kopolimeru blokowego poliolefina/styren i jest zmontowany z trzema przewodami wykonanymi z tego samego materiału zawierającego poliolefinę/styren oraz wyposażony w różne systemy zamykające:

- port twist off (polipropylen lub elastomer termoplastyczny);
- złącze nip-cap składające się z zamknięcia luer lock (silikon/poliwęglan) i złącza z nasadką (polipropylen);
- port ślepy, który jest stosowany wyłącznie w trakcie produkcji (liofilizacji), jest wykonany z polipropylenu i wyposażony w korek z gumy chlorobutyłowej i aluminiowe wieczko typu flip-off.

Każdy worek jest zapakowany w opakowanie aluminiowe.

Wielkość opakowania: 1 worek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego TEPADINA

Należy stosować się do procedur właściwego przygotowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Wszelkie procedury przenoszenia wymagają ścisłego przestrzegania zasad aseptyki, szczególnie zalecane jest używanie boksu z laminarnym przepływem powietrza i wyciągiem. Podobnie jak w przypadku innych substancji cytotoksycznych należy zachować ostrożność podczas podawania i przygotowywania roztworu produktu leczniczego TEPADINA, aby uniknąć przypadkowego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi. Przypadkowy kontakt z lekiem tiotepa może wywołać reakcje miejscowe. Podczas przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się stosowanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody.

Aktywacja worka i rekonstytucja

Produkt TEPADINA w worku należy rozpuścić w roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Ostateczny odtworzony roztwór uzyskuje się po odłamaniu odrywanej plombki worka dwukomorowego i wymieszaniu zawartości (proszku i rozpuszczalnika) do momentu całkowitego rozpuszczenia proszku.

Po rekonstytucji z użyciem rozpuszczalnika każdy ml roztworu zawiera 1 mg tiotepy. Wolno używać wyłącznie bezbarwnych roztworów, niezawierających cząstek stałych.

Modyfikacje dawki obliczone w zależności od dawkowania (punkt 4.2)

TEPADINA 200 mg

Aby zapewnić podanie właściwej dawki, może być konieczne usunięcie lub dodanie roztworu, w następujący sposób:

- *usunięcie (jeśli wymagana dawka jest mniejsza niż 200 mg)*
w razie potrzeby usunąć odpowiednią objętość roztworu po rekonstytucji (1 mg/ml) za pomocą strzykawki z podziałką, korzystając z portu luer (Etap 5 w instrukcji użycia zamieszczonej w ulotce dołączonej do opakowania) lub ustawić pompę infuzyjną na ilość produktu leczniczego, która ma zostać podana w ml;

- *dodanie (jeśli wymagana dawka jest większa niż 200 mg)*
odpowiednią objętość roztworu po rekonstytucji z fiolek produktu leczniczego TEPADINA 15 mg lub 100 mg (10 mg/ml) należy przenieść do worka infuzyjnego produktu leczniczego TEPADINA 200 mg za pomocą dedykowanego portu luer (Etap 5 w instrukcji użycia zamieszczonej w ulotce dołączonej do opakowania).

TEPADINA 400 mg

Aby zapewnić podanie właściwej dawki, może być konieczne usunięcie lub dodanie roztworu, w następujący sposób:

- *usunięcie (jeśli wymagana dawka jest mniejsza niż 400 mg)*
w razie potrzeby usunąć odpowiednią objętość roztworu po rekonstytucji (1 mg/ml) za pomocą strzykawki z podziałką, korzystając z portu luer (Etap 5 w instrukcji użycia zamieszczonej w ulotce dołączonej do opakowania) lub ustawić pompę infuzyjną na ilość produktu leczniczego, która ma zostać podana w ml;

- *dodanie (jeśli wymagana dawka jest większa niż 400 mg)*
odpowiednią objętość roztworu po rekonstytucji z fiolek produktu leczniczego TEPADINA 15 mg lub 100 mg (10 mg/ml) należy przenieść do worka infuzyjnego produktu leczniczego TEPADINA 400 mg za pomocą dedykowanego portu luer (Etap 5 w instrukcji użycia zamieszczonej w ulotce dołączonej do opakowania).

Sposób podawania

Roztwór do infuzji TEPADINA przed podaniem należy obejrzyć, czy nie zawiera cząstek. Roztwory zawierające osad należy usunąć.

Przed każdą infuzją i po zakończonej infuzji założony cewnik należy przepłukać około 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Roztwór do infuzji musi być podawany pacjentom za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr 0,2 µm. Filtrowanie nie ma wpływu na siłę działania roztworu.

Usuwanie odpadów

Produkt leczniczy TEPADINA jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Włochy
Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/622/003

EU/1/10/622/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.