

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg tiotepa injekciós üvegenként.

1,5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldását követően az oldat milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér, kristályos por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A TEPADINA, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva az alábbiakra javallt:

1) egésztest-besugárással (total body irradiation, TBI) vagy anélkül, kondicionáló kezelésként az allogén vagy autológ haemapoeticus őssejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően, hematológiai betegségekben szenvedő felnőttek és gyermekek számára;

2) szolid tumorok kezelésére felnőtt és gyermekgyógyászati betegek számára, amennyiben a HPCT-vel támogatott nagy dózisú kemoterápia megfelelő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A TEPADINA alkalmazását a haemapoeticus őssejt-transzplanciót megelőző kondicionáló kezelésben jártas orvosnak kell felügyelnie.

A TEPADINA-t – a hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél – a HPCT-t megelőzően eltérő dózisokban, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

A TEPADINA adagolása – felnőtt és gyermekgyógyászati betegek vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

Adagolás felnőtteknél

AUTOLÓG HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 300 mg/m²-ig (8,10 mg/kg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m²-t (24,32 mg/kg).

LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 300 mg/m²-ig terjed (8,10 mg/kg/nap), napi

egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m²-t (24,32 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENSZERI LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m² (5 mg/kg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (4,05 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m²-től (3,24 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 2-5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m²-t (21,62 mg/kg).

EMLÓDAGANAT

Az ajánlott dózis napi 120 mg/m²-től (3,24 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3-5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m²-t (21,62 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

PETEFÉSZEK DAGANAT

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (6,76 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 500 mg/m²-t (13,51 mg/kg).

CSÍRASEJT TUMOROK

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (4,05 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

ALLOGÉN HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 481 mg/m²-ig (13 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 555 mg/m²-t (15 mg/kg).

LYMPHOMA

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális

kumulatív dózis meghaladná a 185 mg/m²-t (5 mg/kg).

LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 481 mg/m²-ig (13 mg/kg/nap) terjed, napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-2, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 555 mg/m²-t (15 mg/kg).

THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 370 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

Adagolás gyermekeknél

AUTOLÓG HPCT:

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (6 mg/kg/nap) napi 350 mg/m²-ig (14 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m²-t (42 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m²-től (10 mg/kg/nap) napi 350 mg/m²-ig (14 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m²-t (42 mg/kg).

ALLOGÉN HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (10 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m²-t (15 mg/kg).

LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 200 mg/m²-től (8 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (10 mg/kg/nap) terjed napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg)

REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 3 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m²-t (15 mg/kg).

GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 2 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

Speciális betegpopulációk

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a tiotepa és metabolitjai kis mértékben választódnak ki a vizeletbe, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem javasolt. Ajánlott azonban a gyógyszer elővigyázatos alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges károsodott májműködésű, különösen a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Átmeneti májfunkciós eltérések esetén dózismódosítás nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Idős betegek

A tiotepa alkalmazását idős betegek vonatkozásában célzottan nem vizsgálták. A klinikai vizsgálatokban azonban a 65 év feletti betegek egy része azonos kumulatív dózist kapott, mint a többi beteg. A dózis módosítását nem tartották szükségesnek.

Az alkalmazás módja

A TEPADINA-t szakképzett egészségügyi dolgozónak kell beadnia centrális vénás kanülön keresztül, 2-4 órán át tartó infúzióban.

A TEPADINA-t 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani, és a beadás előtt 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell tovább hígítani. Az alkalmazás előtti feloldásra és további hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Óvintézkedések a készítmény felhasználása vagy alkalmazása előtt

A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

Együttes alkalmazása sárgaláz elleni, valamint élő vírust, illetve baktériumokat tartalmazó vakcinákkal (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ajánlott adagban és gyakorisággal alkalmazott tiotepa-kezelés következményeként az összes betegnél erőteljes myelosuppressio alakul ki. Súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármilyen kombinációja kialakulhat. A kezelés alatt, és a felépülés eléréséig gyakran kell teljes vérképet készíteni, beleértve a differenciált fehérvérsejtszám és thrombocytaszám meghatározását. Orvosilag indokolt esetben thrombocytaszuszpenziót vagy vértranszfúziót kell adni, illetve növekedési faktorokat, mint például a granulocytakolónia stimuláló faktort (G-CSF) kell alkalmazni. A tiotepával történő kezelés alatt és a transzplantációt követően legalább 30 napon keresztül javasolt a fehérvérsejt- és thrombocytaszám naponkénti ellenőrzése.

A neutropeniás időszak alatt a fertőzések megelőzése és kezelése céljából mérlegelendő (bakteriális, gombás, virális) fertőzés elleni szerek profilaktikus vagy empirikus használata.

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatossággal kell eljárni károsodott májműködésű, különösen a súlyos

májkárosodásban szenvedő betegeknel. Ezen betegek kezelésekor a hepatotoxicitás korai felismerése érdekében javasolt a szérum transzamináz, alkalikus foszfatáz és bilirubinszint transzplantációt követő rendszeres megfigyelése.

Azok a betegek, akik előzetes sugárterápiában, három vagy ennél több kemoterápiás ciklusban, vagy előzetes őssejt-transzplantációban részesültek, fokozottabban lehetnek kitéve a hepatikus veno-okkluzív betegség kockázatának (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében szívbetegség szerepel, és a tiotepát kapó betegeknel rendszeresen ellenőrizni kell a szív működést.

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében vesebetegség szerepel, és a veseműködés időszakos ellenőrzése mérlegelendő a tiotepával történő kezelés során.

A tiotepa pulmonalis toxicitást indukálhat, amely fokozhatja más citotoxikus anyagok (buszulfán, fludarabin és ciklofoszfamid) hatását (lásd 4.8 pont).

Megelőző agyi-, vagy craniospinalis besugárzás súlyos toxikus reakciókhoz (pl. encephalopathia) vezethet.

A betegeket fel kell világosítani, hogy a tiotepa, mint ismert humán karcinogén, növeli a szekunder rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát.

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinával (kivéve a sárgaláz elleni vakcina), fenitoinnal és foszfenitoinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd a 4.5 pontot).

A tiotepa nem adható együtt ciklofoszfamiddel, amennyiben mindkét gyógyszer szerepel ugyanabban a kondicionáló kezelésben. A TEPADINA-t bármiféle ciklofoszfamid infúziót követően szabad csak beadni (lásd a 4.5 pontot).

A tiotepa és a CYP2B6- vagy CYP3A4-gátlók együttes alkalmazása során a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.5 pont).

Mint a legtöbb alkiláló szer, a tiotepa káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérhetnek spermium krioprezervációt, valamint a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem ajánlott gyermeket nemzeniük (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Specifikus interakciók a tiotepával

Élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak el kell telnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

Úgy tűnik, hogy a tiotepa a CYP2B6 és a CYP3A4 enzimeken keresztül metabolizálódik. Együttes adása CYP2B6-(például klopidozól és tiklopidin) vagy CYP3A4-gátlókkal (például azol típusú gombaellenes szerek, makrolidok, mint pl. az eritromicin, a klaritromicin, a telitromicin és proteáz inhibitorok) növelheti a tiotepa plazmakoncentrációját, és potenciálisan csökkentheti a TEPA aktív metabolit szintjét. Együttes adása citokróm P450 induktorokkal (mint rifampicin, karpamazepin, fenobarbitál) növelheti a tiotepa metabolizmusának mértékét, ami az aktív metabolit emelkedett plazmakoncentrációjához vezet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni.

A tiotepa gyenge gátlója a CYP2B6-nak, ezáltal potenciálisan növelheti a CYP2B6 által metabolizált szubsztrátok, mint az ifoszfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz és ciklofoszfamid plazmakoncentrációját. A CYP2B6 katalizálja a ciklofoszfamid aktív formájává, 4-hidroxiciklofoszfamiddá (4-OHCP) való metabolikus átalakulását, így a tiotepával történő együttes

adása az aktív 4-OHCP koncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit figyelemmel kell kísérni.

Együttes alkalmazása ellenjavallt a következőkkel:

Sárgaláz elleni vakcina: fatális, generalizált, vakcina okozta oltási betegség kockázata.

Általánosságban, élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak kell eltelnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

Együttes alkalmazása nem javasolt a következőkkel:

Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz elleni vakcinát): szisztémás, esetlegesen fatális betegség kockázata. A kockázat nagyobb azoknál a betegeknél, akik alapbetegségük következtében már immunszupprimáltak.

Amikor csak lehetséges, inaktivált vírust tartalmazó vakcina alkalmazása ajánlott (poliomyelitis).

Fenitoin: rohamok exacerbációjának kockázata a fenitoin emésztőrendszerből történő felszívódásának csökkenése miatt, amit a citotoxikus gyógyszerek okoznak, vagy a toxicitás fokozódásának kockázata és a citotoxikus gyógyszerek hatásosságának csökkenése a fenitoin okozta megnövekedett hepatikus metabolizmus következtében.

Együttes alkalmazása mérlegelendő a következőkkel:

Ciklosporin, takrolimus: lymphoproliferatio kockázatával járó excesszív immunszuppresszió.

Az alkiláló kemoterápiás szerek, beleértve a tiotepát, 35%-70%-ban gátolják a plazma pszeudokolinészterázokat. A szukcinil-kolin hatása 5-15 perccel elhúzódhat.

A tiotepát tilos ciklofoszfamiddal együtt adni, ha mindkét gyógyszer ugyanabban a kondicionáló kezelésben szerepel. A TEPADINA-t a ciklofoszfamid infúziót követően kell beadni.

A tiotepa együttes adása más mieloszuppresszív vagy mielotoxikus szerekkel (azaz ciklofoszfamid, melfalán, buszulfán, fludarabin, treoszulfán) fokozhatja a hematológiai mellékhatások kialakulásának kockázatát e gyógyszerek toxicitási profiljának átfedése miatt.

Minden citotoxikus anyagra jellemző interakció

A rosszindulatú daganatok esetén megnövekedett thrombotikus kockázat miatt gyakori az antikoaguláns kezelés alkalmazása. Mivel rosszindulatú daganatok esetén magas a koagulációs státusz intra-individuális variabilitása, valamint potenciális interakció lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, amennyiben a beteg antikoagulánsokkal való kezelése mellett döntenek, szükség van az INR (International Normalised Ratio) monitorozás gyakoriságának fokozására.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tiotepa terhesség alatt történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tiotepa, mint a legtöbb alkiláló szer, embryofoetalis letalitást és teratogenitást okoz (lásd 5.3 pont). Következésképpen a tiotepa alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tiotepa kiválasztódik-e az anyatejbe. Farmakológiai tulajdonságai és a csecsemőre gyakorolt potenciális toxicitása miatt a tiotepával történő kezelés alatt a szoptatás ellenjavallt.

Termékenység

Mint a legtöbb alkiláló szer, a tiotepa káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérhetnek spermium krioprezervációt, valamint a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem ajánlott gyermeket nemzeniük.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, de a tiotepa alkalmazása mellett jelentkező nemkívánatos események, mint például a szédülés, fejfájás és homályos látás befolyásolhatják ezeket a képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A tiotepa biztonságosságát klinikai vizsgálatokból származó publikált adatokban említett nemkívánatos események értékelésén keresztül vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban összesen 6588 felnőtt és 902 gyermek beteg kapott tiotepát kondicionáló kezelés részeként, haemopoeticus őssejt-transzplantációt megelőzően.

A hematológiai, hepatikus és respiratorikus rendszert érintő súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és transzplantációs folyamat várható következményeinek tekintették. Ide tartoznak a fertőzések és a graft versus host betegség (Graft-versus host disease, GvHD), amelyek ha nem is közvetlenül, de fő okai voltak a morbiditásnak és a mortalitásnak, különösen allogén HPCT során.

A különböző, tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezelésekből leggyakrabban jelentkező nemkívánatos események a fertőzések, a cytopenia, az akut GvHD és a krónikus GvHD, a gastrointestinalis zavarok, a haemorrhagiás cystitis, és a nyálkahártya-gyulladás.

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel, és melyek egy izolált esetben gyakrabban fordultak elő felnőtt betegeknek, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis		Toxikus sokk szindróma
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Leukopenia Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség	Túlérzékenység	
Endokrin betegségek és tünetek		Hypopituitarismus	
Anyagcsere- és	Anorexia		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés Hyperglykaemia		
Pszichiátriai kórképek	Zavart állapot A mentális státusz változása	Szorongás	Delirium Idegesség Hallucináció Agitáció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás Homályos látás Encephalopathia Konvulzió Paraesthesia	Intracranialis aneurisma Extrapyramidalis zavar Kognitív zavar Haemorrhagia cerebri	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis	Cataracta	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás Ototoxicitás Tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Arrhythmia	Tachycardia Szívelégtelenség	Cardiomyopathia Myocarditis
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema Hypertonia	Haemorrhagia Embolia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Idiopathias pneumonia szindróma Epistaxis	Pulmonalis oedema Köhögés Pneumonitis	Hypoxia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Oesophagitis Hányás Diarrhoea Dyspepsia Hasi fájdalom Enteritis Colitis	Constipatio Gastrointestinalis perforáció Ileus	Gastrointestinalis fekély
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatikus veno-okkluzív betegség Hepatomegalia Sárgaság		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Pruritus Alopecia	Erythema	Pigmentációs zavar Erythrodermás psoriasis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Myalgia Arthralgia		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haemorrhagiás cystitis	Dysuria Oliguria Vesekárosodás Cystitis Haematuria	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos	Azoospermia Amenorrhoea	Menopauza tünetei	Női infertilitás Férfi infertilitás

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
betegségek és tünetek	Vaginalis haemorrhagia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Asthenia Hidegrázás Generalizált oedema Gyulladás az infúzió helyén Fájdalom az infúzió helyén Nyálkahártya-gyulladás	Többszervi elégtelenség Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredménye	Súlynövekedés A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzaminázszint A vér emelkedett amilázszintje	A vér emelkedett kreatininszintje A vér emelkedett karbamidszintje Emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint A vér emelkedett alkalikus foszfatáz szintje Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	

Gyermekpopuláció

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel és melyek egy izolált esetben gyakrabban fordultak elő gyermek betegeknel, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis	Thrombocytopeniás purpura	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség		
Endokrin betegségek és tünetek	Hypopituitarismus		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
	Hypogonadismus Hypothyreoidismus		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Hyperglykaemia		
Pszichiátriai kórképek	A mentális státusz változása	Az általános egészségügyi állapot következtében fellépő mentális zavar	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Encephalopathia Konvulzió Haemorrhagia cerebri Memóriazavar Paresis	Ataxia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Hallászavar		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívmegeállás	Cardiovascularis elégtelenség Szívelégtelenség	
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Hypertonia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pneumonitis	Idiopathiás pneumonia szindróma Tüdővérzés Pulmonalis oedema Epistaxis Hypoxia Légzésleállás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Hányás Diarrhoea Hasi fájdalom	Enteritis Bélelzáródás	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatikus veno-okkluzív betegség	Májkárosodás	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Erythema Hámlás Pigmentációs zavar		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Növekedés-visszamaradás		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Húgyhólyag betegségek	Vesekárosodás Haemorrhagiás cystitis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Nyálkahártya-gyulladás Fájdalom Több szervi elégtelenség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok	A vér emelkedett	A vér emelkedett	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
eredménye	bilirubinszintje Emelkedett transzamináz szint A vér emelkedett kreatininszintje Emelkedett aszpartát- aminotranszferáz szint Emelkedett alanin- aminotranszferáz szint	karbamidszintje A vér kóros elektrolitszinte Megnövekedett prothrombin idő	

4.9 Túladagolás

A legfontosabb mellékhatás a myeloablatio és a pancytopenia.
 A tiotepának nincs ismert antidótuma.

A hematológiai státuszt szorosan figyelemmel kell kísérni, és ha orvosilag indokolt, határozott támogató intézkedéseket kell hozni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Etilén imin, ATC kód: L01AC01

Hatásmechanizmus

A tiotepa egy polifunkcionális citotoxikus szer, amely kémiai és farmakológiai módon a mustárnitrogénnel rokon vegyület. A tiotepa radiomimetikus hatása feltételezhetően az etilén imin gyökök felszabadulása során jelentkezik, amely, úgy, mint a sugárterápia során, felszakítja a DNS kötések, például az N-7-guanin alkilálásával, a purin bázis és a cukor közötti kötés feltörésével és az alkilált guanin felszabadításával.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kondicionáló kezelésnek citoredukciót, és ideális esetben a betegség eradikációját kell kiváltania. A tiotepa esetén a csontvelő-abláció a dózis-limitáló toxicitás, lehetővé téve a jelentős dózis növelését autológ HPCT adásával együtt. Allogén HPCT esetén a kondicionáló kezelésnek elég immunosuppresszív és myeloablatív hatásúnak kell lennie ahhoz, hogy megakadályozza a graft szervezet általi kilökődését. Erős myeloablatív tulajdonságainak köszönhetően, a tiotepa fokozza a recipiens immunosuppressziót és myeloablációt, erősítve ezzel a sejtmegetapadást, ami kompenzálja a GvHD-hez kapcsolódó GvL hatások kiesését. Alkiláló szerként a tiotepa gátolja legerőteljesebben az *in vitro* tumorsejt növekedést, a gyógyszerkoncentráció legkisebb mértékű növekedése mellett. Mivel a tiotepa a myelotoxikus dózis feletti dózisban sem okoz extramedulláris toxicitást, évtizedek óta használják más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva autológ és allogén HPCT előtt. Az alábbiakban egy összefoglaló található a tiotepa hatásosságát alátámasztó, közzétett klinikai vizsgálatok eredményeiről.

Autológ HPCT:

Hematológiai kórképek

Sejtmegtapadás: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnak bizonyultak.

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): a becsült 5 éves túlélés 43%, megerősítve, hogy az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony terápiás stratégia hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

Relapszus: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 60% vagy ennél alacsonyabb, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintenek a hatásosság bizonyítása szempontjából. Néhány kondicionáló kezelés esetében 60%-nál alacsonyabb relapszus rátáról számoltak be 5 év után.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 22-63 hónapos utánkövetés esetén 29% és 87% közötti.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): 2,5% és 29% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 21% közöttiek 1 év után, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

Szolid tumorok

Sejtmegtapadás: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnak bizonyultak.

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): Az 1 évnél hosszabb utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás szolid tumoros betegek kezelésében.

Relapszus: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 60% vagy ennél alacsonyabb, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintenek a hatásosság bizonyítása szempontjából. Néhány esetben 35%-os, illetve 45%-os relapszus rátáról számoltak be 5, illetve 6 év után.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 11,7–87 hónapos utánkövetés esetén 30% és 87% közötti.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): 0% és 2% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 7,4% közöttiek, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát szolid tumoros felnőttek esetén.

Allogén HPCT:

Hematológiai kórképek:

Sejtmegtapadás: Az összes leírt kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás a megfelelő időben megtörtént (92%-100%). Következésképpen elmondható, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívak.

GvHD (graft versus host betegség): a vizsgált kondicionáló kezelések mindegyikénél az akut III-IV-es stádiumú GvHD alacsony incidenciájú (4%-24%).

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): Az 1-5 éves utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

Relapszus: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 40%-nál alacsonyabb (amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintenek a hatásosság bizonyítása szempontjából). Néhány esetben 40%-nál alacsonyabb relapszus rátáról számoltak be 5, illetve 10 év után is.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 31% és 81% közötti 7,3-120 hónapos utánkövetés esetén.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): alacsony értékekről számoltak be, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

Gyermekeknél végzett vizsgálatok

Autológ HPCT:

Szolid tumorok

Sejtmegtapadás: Az összes leírt tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás megtörtént.

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): a leírt vizsgálatokban a 36-57 hónapos utánkövetés során a DFS 46% és 70% közötti. Figyelembe véve, hogy a betegek magas rizikójú szolid

tumorokban szenvedtek, a DFS eredmények megerősítik, hogy az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságos szolid tumoros gyermekeknél.

Relapszus: Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésben a relapszus ráta 12-57 hónap után 33% és 57% közötti. Figyelembe véve, hogy a betegek mindegyike rekkurens vagy rossz prognózisú szolid tumorokban szenved, ezek a ráták alátámasztják a tiotepa alapú kondicionáló kezelések hatásosságát.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 12,3-99,6 hónapos utánkövetés esetén 17% és 84% közötti.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): 0% és 26,7% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 18% közöttiek, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát szolid tumoros gyermekeknél.

Allogén HPCT:

Hematológiai kórképek

Sejtmegtapadás: Az összes vizsgált, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás 96%-100%-os sikerrel megtörtént. A hematológiai paraméterek megfelelő időben rendeződtek.

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): Az 1 évnél hosszabb utánkövetés során 40-75%-os értékekről számoltak be. A DFS eredmények megerősítik, hogy az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő gyermekek kezelésében.

Relapszus: Az összes leírt tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a relapszus ráta 15%–44% közötti volt. Ezen adatok a hematológiai kórképek mindegyikénél alátámasztják a tiotepán alapuló kondicionáló kezelések hatásosságát.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 4-121 hónapos utánkövetés esetén 50% és 100% közötti.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): 0% és 2,5% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 30% közöttiek, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő gyermekeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A tiotepa felszívódása a gastrointestinalis traktusból nem megbízható, savval szembeni instabilitása megakadályozza a szájon át történő alkalmazását.

Eloszlás

A tiotepa egy erősen lipofil vegyület. Intravénás beadását követően a hatóanyag plazmakoncentrációja egy két kompartmentes modellel írható le, gyors eloszlási szakasszal. A tiotepa eloszlási térfogata nagy, 40,8 l/m² és 75 l/m² közötti értékekről számoltak be, ami a test teljes vízterében való eloszlását jelzi. A tiotepa látszólagos eloszlási térfogata függetlennek tűnik a beadott dózis mennyiségétől. A fehérjékhez nem kötődő frakció a plazmában 70-90%; gamma globulinhoz jelentéktelen mértékben, albuminhoz minimálisan kötődik (10-30%).

Intravénás beadását követően a liquor gyógyszer általi érintettsége közel azonos a plazmáéval, az AUC érték közép aránya liquor és plazma esetén tiotepára 0,93. A TEPA, az első leírt aktív metabolitja a tiotepának, liquor és plazmakoncentrációja meghaladja az alapvegyület koncentrációját.

Metabolizmus

A tiotepa gyors és extenzív hepatikus metabolizmuson megy át, és metabolitjai 1 órával a beadást követően kimutathatóak a vizeletben. A metabolitok aktív alkiláló szerek, de szerepük a tiotepa daganatellenes hatásában magyarázatra szorul. A tiotepa oxidatív deszulfurizáción megy át a citokróm P450 CYP2B és CYP3A izoenzim családok segítségével, amelynek során a fő és aktív metabolit, a TEPA (trietilén-foszforamid) képződik. A tiotepa és azonosított metabolitjai az alkiláló hatás 54-100%-áért felelősek, jelezve más alkiláló metabolitok jelenlétét. A GSH konjugátumok N-acetilcisztein

konjugátummá alakulása során GSH, ciszteinil-glicin és cisztein konjugátumok keletkeznek. Ezek a metabolitok nem találhatóak meg a vizeletben, és amennyiben keletkeznek, valószínűleg az epe választja ki őket, vagy köztes metabolitként gyorsan tiotepa-merkapturáttá alakulnak.

Elimináció

A tiotepa teljes clearance-e 11,4–23,2 l/h/m². Az eliminációs felezési idő 1,5- 4,1 óra. Az azonosított metabolitok, TEPA, monoklór-tepa és tiotepa-merkapturát mind kiválasztódnak a vizelettel. A tiotepa és TEPA vizelettel történő kiválasztódása 6 illetve 8 óra után szinte teljes. A tiotepa és metabolitjainak vizeletből történő visszanyerése átlagosan 0,5% az alapvegyület és a monoklór-tepa esetén, illetve 11% a TEPA és a tiotepa-merkapturát esetén.

Linearitás

Nincs egyértelmű bizonyíték magas dózisu tiotepa alkalmazása esetén a metabolikus clearance mechanizmusok szaturációjára.

Speciális betegcsoportok

Gyermekek

A nagy dózisu tiotepa farmakokinetikája 2-12 éves gyermekeknél nem mutat különbséget attól a hatástól, amit 75 mg/m² dózist kapó gyermekeknél vagy hasonló dózist kapó felnőtteknél tapasztaltak.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A vesekárosodás tiotepa eliminációjára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A májkárosodás tiotepa metabolizmusára és eliminációjára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek konvencionális akut és ismételt dózis-toxicitás vizsgálatokat. Kimutatták a thiotepáról, hogy egerekben és patkányokban *in vitro* és *in vivo* genotoxikus és karcinogén. A tiotepa károsítja a termékenységet és gátolja a spermatogenezist hím egerekben, illetve a petefészek-működést nőstény egerekben. Teratogénnek bizonyult egerekben és patkányokban, illetve foeto-letálisnak nyulakban. Ezen hatások az embereknél alkalmazottnál alacsonyabb dózisoknál voltak megfigyelhetők.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A TEPADINA nem tartalmaz segédanyagokat.

6.2 Inkompatibilitások

A TEPADINA savas közegben nem stabil.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

18 hónap.

Feloldást követően

Feloldást követően 2-8 °C-on történő tárolás esetén kémiai és fizikai stabilitása bizonyítottan 8 óra.

Hígítást követően

Hígítást követően 2-8 °C-on történő tárolás esetén kémiai és fizikai stabilitása bizonyítottan 24 óra.

A készítményt mikrobiológiai okok miatt a hígítás után azonnal fel kell használni. Ha nem hígítják és használják fel azonnal, akkor az elkészített gyógyszer tárolási idejéről és körülményeiről a felhasználónak kell döntenie, de az rendes körülmények között a fentebb említett időnél nem lehet hosszabb, ha a feloldás ellenőrzött és jóváhagyott aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Felbontatlan injekciós üveg

Hűtve (2 °C-8°C) tárolandó és szállítandó.
Nem fagyasztható!

Feloldást és hígítást követően

A feloldott és hígított gyógyszer tárolási feltételeit lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

15 mg tiotepát tartalmazó, I-es típusú, átlátszó, brómbutil dugóval ellátott injekciós üveg.
Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A TEPADINA elkészítése

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az összes transfer eljárásnál szigorúan be kell tartani az aszeptikus technikát, lamináris, lehetőség szerint vertikális áramlású biztonsági fülke alkalmazásával.

Mint más citotoxikus szer esetében, a TEPADINA oldat kezelése és készítése során is elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

Feloldás

A TEPADINA-t 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

Tüvel ellátott fecskendő segítségével aszeptikus körülmények között szívjon fel 1,5 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az injekciós üvegbe.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, majd a kezében tartva az injekciós üveget, fel-le forgatva keverje össze.

Csak tiszta, színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni.

További hígítás az infúziós zsákban

Az elkészített oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid oldattal tovább kell hígítani.

Alkalmazás

Minden infúzió előtt és után a tartósan behelyezett kanült át kell öblíteni körülbelül 5ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid oldattal.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2 µm in-line filterrel felszerelt infúziós szett használata javasolt.

Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ADIENNE S.r.l.
Via Broseta 64/B
24128 Bergamo
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján található: <http://www.emea.europa.eu>

1. GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg tiotepa injekciós üvegenként.

10 ml infúzióhoz való vízzel való feloldását követően az oldat milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér, kristályos por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A TEPADINA, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva az alábbiakra javallt:

1) egésztest-besugárással (total body irradiation, TBI) vagy anélkül, kondicionáló kezelésként az allogén vagy autológ haemopoeticus őssejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően, hematológiai betegségekben szenvedő felnőttek és gyermekek számára;

2) szolid tumorok kezelésére felnőtt és gyermekgyógyászati betegek számára, amennyiben a HPCT-vel támogatott nagy dózisú kemoterápia megfelelő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A TEPADINA alkalmazását a haemopoeticus őssejt-transzplanciót megelőző kondicionáló kezelésben jártas orvosnak kell felügyelnie.

A TEPADINA-t – a hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél – a HPCT-t megelőzően eltérő dózisokban, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

A TEPADINA adagolása – felnőtt és gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

Adagolás felnőtteknél

AUTOLÓG HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 300 mg/m²-ig (8,10 mg/kg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m²-t (24,32 mg/kg).

LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 300 mg/m²-ig terjed (8,10 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel

való kombinációtól függően 2-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m²-t (24,32 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENDSZERI LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m² (5 mg/kg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (4,05 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m²-től (3,24 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 2-5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m²-t (21,62 mg/kg).

EMLÓDAGANAT

Az ajánlott dózis napi 120 mg/m²-től (3,24 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3-5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m²-t (21,62 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

PETEFÉSZEK DAGANAT

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (6,76 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 500 mg/m²-t (13,51 mg/kg).

CSÍRASEJT TUMOROK

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (4,05 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

ALLOGÉN HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 481 mg/m²-ig (13 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 555 mg/m²-t (15 mg/kg).

LYMPHOMA

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 185 mg/m²-t (5 mg/kg).

LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 481 mg/m²-ig (13 mg/kg/nap) terjed, napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-2, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 555 mg/m²-t (15 mg/kg).

THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 370 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

Adagolás gyermekeknél

AUTOLÓG HPCT:

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (6 mg/kg/nap) napi 350 mg/m²-ig (14 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m²-t (42 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m²-től (10 mg/kg/nap) napi 350 mg/m²-ig (14 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m²-t (42 mg/kg).

ALLOGÉN HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (10 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m²-t (15 mg/kg).

LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 200 mg/m²-től (8 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (10 mg/kg/nap) terjed napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg)

REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 3 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m²-t (15 mg/kg).

GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 2 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

Speciális betegpopulációk

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a tiotepa és metabolitjai kis mértékben választódnak ki a vizeletbe, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel dózismódosítás nem javasolt. Ajánlott azonban a gyógyszer elővigyázatos alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges károsodott májműködésű, különösen a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel. Átmeneti májfunkciós eltérések esetén dózismódosítás nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Idős betegek

A tiotepa alkalmazását idős betegek vonatkozásában célzottan nem vizsgálták. A klinikai vizsgálatokban azonban a 65 év feletti betegek egy része azonos kumulatív dózist kapott, mint a többi beteg. A dózis módosítását nem tartották szükségesnek.

Az alkalmazás módja

A TEPADINA-t szakképzett egészségügyi dolgozónak kell beadnia centrális vénás kanülön keresztül, 2-4 órán át tartó infúzióban.

A TEPADINA-t 10 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani, és a beadás előtt 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell tovább hígítani. Az alkalmazás előtti feloldásra és további hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Óvintézkedések a készítmény felhasználása vagy alkalmazása előtt

A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

Együttes alkalmazása sárgaláz elleni, valamint élő vírust, illetve baktériumokat tartalmazó vakcinákkal (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ajánlott adagban és gyakorisággal alkalmazott tiotepa-kezelés következményeként az összes betegnél erőteljes myelosuppressio alakul ki. Súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármilyen kombinációja kialakulhat. A kezelés alatt, és a felépülés eléréséig gyakran kell teljes vérképet készíteni, beleértve a differenciált fehérvérsejtszám és thrombocytaszám meghatározását. Orvosiilag indokolt esetben thrombocytaszuszpenziót vagy vértranszfúziót kell adni, illetve növekedési faktorokat, mint például a granulocytakolónia stimuláló faktort (G-CSF) kell alkalmazni. A tiotepával történő kezelés alatt és a transzplantációt követően legalább 30 napon keresztül javasolt a fehérvérsejt- és thrombocytaszám naponkénti ellenőrzése.

A neutropeniás időszak alatt a fertőzések megelőzése és kezelése céljából mérlegelendő (bakteriális, gombás, virális) fertőzés elleni szerek profilaktikus vagy empirikus használata.

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatossággal kell eljárni károsodott májműködésű, különösen a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel. Ezen betegek kezelésekor a hepatotoxicitás korai felismerése

érdekében javasolt a szérum transzamináz, alkalikus foszfatáz és bilirubinszint transzplantációt követő rendszeres megfigyelése.

Azok a betegek, akik előzetes sugárterápiában, három vagy ennél több kemoterápiás ciklusban, vagy előzetes őssejt-transzplantációban részesültek, fokozottabban lehetnek kitéve a hepatikus veno-okkluzív betegség kockázatának (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében szívbetegség szerepel, és a tiotepát kapó betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a szívműködést.

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében vesebetegség szerepel, és a veseműködés időszakos ellenőrzése mérlegelendő a tiotepával történő kezelés során.

A tiotepa pulmonalis toxicitást indukálhat, amely fokozhatja más citotoxikus anyagok (buszulfán, fludarabin és ciklofoszfamid) hatását (lásd 4.8 pont).

Megelőző agyi-, vagy craniospinalis besugárzás súlyos toxikus reakciókhoz (pl. encephalopathia) vezethet.

A betegeket fel kell világosítani, hogy a tiotepa, mint ismert humán karcinogén, növeli a szekunder rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát.

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinával (kivéve a sárgaláz elleni vakcina), fenitoinnal és foszfenitoinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd a 4.5 pontot).

A tiotepa nem adható együtt ciklofoszfamiddal, amennyiben mindkét gyógyszer szerepel ugyanabban a kondicionáló kezelésben. A TEPADINA-t bármiféle ciklofoszfamid infúziót követően szabad csak beadni (lásd a 4.5 pontot).

A tiotepa és a CYP2B6- vagy CYP3A4-gátlók együttes alkalmazása során a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.5 pont).

Mint a legtöbb alkiláló szer, a tiotepa káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérhetnek spermium krioprezervációt, valamint a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem ajánlott gyermeket nemzeniük (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

Specifikus interakciók a tiotepával

Élő vírus, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak el kell telnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

Úgy tűnik, hogy a tiotepa a CYP2B6 és a CYP3A4 enzimeken keresztül metabolizálódik. Együttes adása CYP2B6-(például klopidozól és tiklopidin) vagy CYP3A4-gátlókkal (például azol típusú gombaellenes szerek, makrolidok, mint pl. az eritromicin, a klaritromicin, a telitromicin és proteáz inhibitorok) növelheti a tiotepa plazmakoncentrációját, és potenciálisan csökkentheti a TEPA aktív metabolit szintjét. Együttes adása citokróm P450 induktorokkal (mint rifampicin, karpamazepin, fenobarbitál) növelheti a tiotepa metabolizmusának mértékét, ami az aktív metabolit emelkedett plazmakoncentrációjához vezet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni.

A tiotepa gyenge gátlója a CYP2B6-nak, ezáltal potenciálisan növelheti a CYP2B6 által metabolizált szubsztrátok, mint az ifoszfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz és ciklofoszfamid plazmakoncentrációját. A CYP2B6 katalizálja a ciklofoszfamid aktív formájává, 4-hidroxiciklofoszfamiddá (4-OHCP) való metabolikus átalakulását, így a tiotepával történő együttes

adása az aktív 4-OHCP koncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit figyelemmel kell kísérni.

Együttes alkalmazása ellenjavallt a következőkkel:

Sárgaláz elleni vakcina: fatális, generalizált, vakcina okozta oltási betegség kockázata.

Általánosságban, élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak kell eltelnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

Együttes alkalmazása nem javasolt a következőkkel:

Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz elleni vakcinát): szisztémás, esetlegesen fatális betegség kockázata. A kockázat nagyobb azoknál a betegeknél, akik alapbetegségük következtében már immunszupprimáltak.

Amikor csak lehetséges, inaktivált vírust tartalmazó vakcina alkalmazása ajánlott (poliomyelitis).

Fenitoin: rohamok exacerbációjának kockázata a fenitoin emésztőrendszerből történő felszívódásának csökkenése miatt, amit a citotoxikus gyógyszerek okoznak, vagy a toxicitás fokozódásának kockázata és a citotoxikus gyógyszerek hatásosságának csökkenése a fenitoin okozta megnövekedett hepatikus metabolizmus következtében.

Együttes alkalmazása mérlegelendő a következőkkel:

Ciklosporin, takrolimus: lymphoproliferatio kockázatával járó excesszív immunszuppresszió.

Az alkiláló kemoterápiás szerek, beleértve a tiotepát, 35%-70%-ban gátolják a plazma pszeudokolinészterázokat. A szukcinil-kolin hatása 5-15 perccel elhúzódhat.

A tiotepát tilos ciklofoszfamiddal együtt adni, ha mindkét gyógyszer ugyanabban a kondicionáló kezelésben szerepel. A TEPADINA-t a ciklofoszfamid infúziót követően kell beadni.

A tiotepa együttes adása más mieloszuppresszív vagy mielotoxikus szerekkel (azaz ciklofoszfamid, melfalán, buszulfán, fludarabin, treoszulfán) fokozhatja a hematológiai mellékhatások kialakulásának kockázatát e gyógyszerek toxicitási profiljának átfedése miatt.

Minden citotoxikus anyagra jellemző interakció

A rosszindulatú daganatok esetén megnövekedett thrombotikus kockázat miatt gyakori az antikoaguláns kezelés alkalmazása. Mivel rosszindulatú daganatok esetén magas a koagulációs státusz intra-individuális variabilitása, valamint potenciális interakció lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, amennyiben a beteg antikoagulánsokkal való kezelése mellett döntenek, szükség van az INR (International Normalised Ratio) monitorozás gyakoriságának fokozására.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tiotepa terhesség alatt történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tiotepa, mint a legtöbb alkiláló szer, embryofoetalis letalitást és teratogenitást okoz (lásd 5.3 pont). Következésképpen a tiotepa alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tiotepa kiválasztódik-e az anyatejbe. Farmakológiai tulajdonságai és a csecsemőre gyakorolt potenciális toxicitása miatt a tiotepával történő kezelés alatt a szoptatás ellenjavallt.

Termékenység

Mint a legtöbb alkiláló szer, a tiotepa káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérhetnek spermium krioprezervációt, valamint a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem ajánlott gyermeket nemzeniük.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, de a tiotepa alkalmazása mellett jelentkező nemkívánatos események, mint például a szédülés, fejfájás és homályos látás befolyásolhatják ezeket a képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A tiotepa biztonságosságát klinikai vizsgálatokból származó publikált adatokban említett nemkívánatos események értékelésén keresztül vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban összesen 6588 felnőtt és 902 gyermek beteg kapott tiotepát kondicionáló kezelés részeként, haemopoeticus őssejt-transzplantációt megelőzően.

A hematológiai, hepatikus és respiratorikus rendszert érintő súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és transzplantációs folyamat várható következményeinek tekintették. Ide tartoznak a fertőzések és a graft versus host betegség (Graft-versus host disease, GvHD), amelyek ha nem is közvetlenül, de fő okai voltak a morbiditásnak és a mortalitásnak, különösen allogén HPCT során.

A különböző, tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezelésekből leggyakrabban jelentkező nemkívánatos események a fertőzések, a cytopenia, az akut GvHD és a krónikus GvHD, a gastrointestinalis zavarok, a haemorrhagiás cystitis, és a nyálkahártya-gyulladás.

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel és melyek egy izolált esetben gyakrabban fordultak elő felnőtt betegeknél, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis		Toxikus sokk szindróma
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Leukopenia Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség	Túlérzékenység	
Endokrin betegségek és tünetek		Hypopituitarismus	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Étvágycsökkenés Hyperglykaemia		
Pszichiátriai kórképek	Zavart állapot A mentális státusz változása	Szorongás	Delirium Idegesség Hallucináció Agitáció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás Homályos látás Encephalopathia Konvulzió Paraesthesia	Intracranialis aneurisma Extrapyramidalis zavar Kognitív zavar Haemorrhagia cerebri	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis	Cataracta	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás Ototoxicitás Tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Arrhythmia	Tachycardia Szívelégtelenség	Cardiomyopathia Myocarditis
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema Hypertonia	Haemorrhagia Embolia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Idiopathias pneumonia szindróma Epistaxis	Pulmonalis oedema Köhögés Pneumonitis	Hypoxia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Oesophagitis Hányás Diarrhoea Dyspepsia Hasi fájdalom Enteritis Colitis	Constipatio Gastrointestinalis perforáció Ileus	Gastrointestinalis fekély
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatikus veno-okkluzív betegség Hepatomegalia Sárgaság		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Pruritus Alopecia	Erythema	Pigmentációs zavar Erythrodermás psoriasis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Myalgia Arthralgia		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haemorrhagiás cystitis	Dysuria Oliguria Vesekárosodás Cystitis Haematuria	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Azoospermia Amenorrhoea	Menopauza tünetei	Női infertilitás Férfi infertilitás

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
	Vaginalis haemorrhagia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Asthenia Hidegrázás Generalizált oedema Gyulladás az infúzió helyén Fájdalom az infúzió helyén Nyálkahártya-gyulladás	Többszervi elégtelenség Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredménye	Súlynövekedés A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzaminázszint A vér emelkedett amilázszintje	A vér emelkedett kreatininszintje A vér emelkedett karbamidszintje Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint A vér emelkedett alkalikus foszfatázszintje Emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint	

Gyermekpopuláció

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel és melyek egy izolált esetben gyakrabban fordultak elő gyermek betegeknel, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis	Thrombocytopeniás purpura	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
	host betegség Krónikus graft versus host betegség		
Endokrin betegségek és tünetek	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypothyreoidismus		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Hyperglykaemia		
Pszichiátriai kórképek	A mentális státusz változása	Az általános egészségügyi állapot következtében fellépő mentális zavar	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Encephalopathia Konvulzió Haemorrhagia cerebri Memóriazavar Paresis	Ataxia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Hallászavar		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívmegállás	Cardiovascularis elégtelenség Szívéltelenség	
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Hypertonia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pneumonitis	Idiopathiás pneumonia szindróma Tüdővérzés Pulmonalis oedema Epistaxis Hypoxia Légzésleállás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Hányás Diarrhoea Hasi fájdalom	Enteritis Bélelzáródás	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatitis veno-okkluzív betegség	Májkárosodás	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Erythema Hámlás Pigmentációs zavar		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Növekedés-visszamaradás		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Húgyhólyag betegségek	Vesekárosodás Haemorrhagiás cystitis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Nyálkahártya-gyull		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
	adás Fájdalom Többszervi elégtelenség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredménye	A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzamináz szint A vér emelkedett kreatininszintje Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz szint Emelkedett alanin-aminotranszferáz szint	A vér emelkedett karbamidszintje A vér kóros elektrolitszinte Megnövekedett prothrombin idő	

4.9 Túladagolás

A legfontosabb mellékhatás a myeloablatio és a pancytopenia.

A tiotepának nincs ismert antidótuma.

A hematológiai státuszt szorosan figyelemmel kell kísérni, és ha orvosilag indokolt, határozott támogató intézkedéseket kell hozni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Etilén imin, ATC kód: L01AC01

Hatásmechanizmus

A tiotepa egy polifunkcionális citotoxikus szer, amely kémiaailag és farmakológiailag a mustárnitrogénnel rokon vegyület. A tiotepa radiomimetikus hatása feltételezhetően az etilén imin gyökök felszabadulása során jelentkezik, amely, úgy, mint a sugárterápia során, felszakítja a DNS kötések, például az N-7-guanin alkilálásával, a purin bázis és a cukor közötti kötés feltörésével és az alkilált guanin felszabadításával.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kondicionáló kezelésnek citoredukciót, és ideális esetben a betegség eradikációját kell kiváltania. A tiotepa esetén a csontvelő-abláció a dózis-limitáló toxicitás, lehetővé téve a jelentős dózis növelését autológ HPCT adásával együtt. Allogén HPCT esetén a kondicionáló kezelésnek elég immunosuppresszív és myeloablatív hatásúnak kell lennie ahhoz, hogy megakadályozza a graft szervezet általi kilökődését. Erős myeloablatív tulajdonságainak köszönhetően, a tiotepa fokozza a recipiens immunosuppressziót és myeloablatiót, erősítve ezzel a sejtmegetapadást, ami kompenzálja a GvHD-hez kapcsolódó GvL hatások kiesését. Alkiláló szerként a tiotepa gátolja legerőteljesebben az *in vitro* tumorsejt növekedést, a gyógyszerkoncentráció legkisebb mértékű növekedése mellett. Mivel a tiotepa a myelotoxikus dózis feletti dózisban sem okoz extramedulláris toxicitást, évtizedek óta használják más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva autológ és allogén HPCT előtt. Az alábbiakban egy összefoglaló található a tiotepa hatásosságát alátámasztó, közzétett klinikai vizsgálatok eredményeiről.

Autológ HPCT:

Hematológiai kórképek

Sejtmegtapadás: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnak bizonyultak.

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): a becsült 5 éves túlélés 43%, megerősítve, hogy az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony terápiás stratégia hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

Relapszus: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 60% vagy ennél alacsonyabb, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintenek a hatásosság bizonyítása szempontjából. Néhány kondicionáló kezelés esetében 60%-nál alacsonyabb relapszus rátáról számoltak be 5 év után.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 22-63 hónapos utánkövetés esetén 29% és 87% közötti.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): 2,5% és 29% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 21% közöttiek 1 év után, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

Szolid tumorok

Sejtmegtapadás: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnak bizonyultak.

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): Az 1 évnél hosszabb utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás szolid tumoros betegek kezelésében.

Relapszus: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 60% vagy ennél alacsonyabb, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintenek a hatásosság bizonyítása szempontjából. Néhány esetben 35%-os, illetve 45%-os relapszus rátáról számoltak be 5, illetve 6 év után.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 11,7–87 hónapos utánkövetés esetén 30% és 87% közötti.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): 0% és 2% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 7,4% közöttiek, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát szolid tumoros felnőttek esetén.

Allogén HPCT:

Hematológiai kórképek:

Sejtmegtapadás: Az összes leírt kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás a megfelelő időben megtörtént (92%-100%). Következésképpen elmondható, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívak.

GvHD (graft versus host betegség): a vizsgált kondicionáló kezelések mindegyikénél az akut III-IV-es stádiumú GvHD alacsony incidenciájú (4%-24%).

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): Az 1-5 éves utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

Relapszus: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 40%-nál alacsonyabb (amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintenek a hatásosság bizonyítása szempontjából). Néhány esetben 40%-nál alacsonyabb relapszus rátáról számoltak be 5, illetve 10 év után is.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 31% és 81% közötti 7,3-120 hónapos utánkövetés esetén.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): alacsony értékekről számoltak be, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

Gyermekeknél végzett vizsgálatok

Autológ HPCT:

Szolid tumorok

Sejtmegtapadás: Az összes leírt tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás megtörtént.

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): a leírt vizsgálatokban a 36-57 hónapos utánkövetés során a DFS 46% és 70% közötti. Figyelembe véve, hogy a betegek magas rizikójú szolid tumorokban szenvedtek, a DFS eredmények megerősítik, hogy az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságos szolid tumoros gyermekeknél.

Relapszus: Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésben a relapszus ráta 12-57 hónap után 33% és 57% közötti. Figyelembe véve, hogy a betegek mindegyike rekkurens vagy rossz prognózisú szolid tumorokban szenved, ezek a ráták alátámasztják a tiotepa alapú kondicionáló kezelések hatásosságát.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 12,3-99,6 hónapos utánkövetés esetén 17% és 84% közötti.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): 0% és 26,7% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 18% közöttiek, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát szolid tumoros gyermekeknél.

Allogén HPCT:

Hematológiai kórképek

Sejtmegtapadás: Az összes vizsgált, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás 96%-100%-os sikerrel megtörtént. A hematológiai paraméterek megfelelő időben rendeződtek.

Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival, DFS): Az 1 évnél hosszabb utánkövetés során 40-75%-os értékekről számoltak be. A DFS eredmények megerősítik, hogy az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő gyermekek kezelésében.

Relapszus: Az összes leírt tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a relapszus ráta 15%–44% közötti volt. Ezen adatok a hematológiai kórképek mindegyikénél alátámasztják a thiotepán alapuló kondicionáló kezelések hatásosságát.

Teljes túlélés (Overall Survival, OS): Az OS értéke 4-121 hónapos utánkövetés esetén 50% és 100% közötti.

Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen Related Mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (Transplant Related Mortality, TRM): 0% és 2,5% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 30% közöttiek, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő gyermekeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A tiotepa felszívódása a gastrointestinalis traktusból nem megbízható, savval szembeni instabilitása megakadályozza a szájon át történő alkalmazását.

Eloszlás

A tiotepa egy erősen lipofil vegyület. Intravénás beadását követően a hatóanyag plazmakoncentrációja egy két kompartmentes modellel írható le, gyors eloszlási szakasszal. A tiotepa eloszlási térfogata nagy, 40,8 l/m² és 75 l/m² közötti értékekről számoltak be, ami a test teljes vízterében való eloszlását jelzi. A tiotepa látszólagos eloszlási térfogata függetlennek tűnik a beadott dózis mennyiségétől. A fehérjékhez nem kötődő frakció a plazmában 70-90%; gamma globulinhoz jelentéktelen mértékben, albuminhoz minimálisan kötődik (10-30%).

Intravénás beadását követően a liquor gyógyszer általi érintettsége közel azonos a plazmáéval, az AUC érték közép aránya liquor és plazma esetén tiotepára 0,93. A TEPA, az első leírt aktív metabolitja a tiotepának, liquor és plazmakoncentrációja meghaladja az alapvegyület koncentrációját.

Metabolizmus

A tiotepa gyors és extenzív hepatikus metabolizmuson megy át, és metabolitjai 1 órával a beadást követően kimutathatóak a vizeletben. A metabolitok aktív alkiláló szerek, de szerepük a tiotepa daganatellenes hatásában magyarázatra szorul. A tiotepa oxidatív deszulfurizáción megy át a citokróm P450 CYP2B és CYP3A izoenzim családok segítségével, amelynek során a fő és aktív metabolit, a TEPA (trietilén-foszforamid) képződik. A tiotepa és azonosított metabolitjai az alkiláló hatás 54-100%-áért felelősek, jelezve más alkiláló metabolitok jelenlétét. A GSH konjugátumok N-acetilcisztein konjugátummá alakulása során GSH, ciszteinil-glicin és cisztein konjugátumok keletkeznek. Ezek a metabolitok nem találhatóak meg a vizeletben, és amennyiben keletkeznek, valószínűleg az epe választja ki őket, vagy köztes metabolitként gyorsan tiotepa-merkapturáttá alakulnak.

Elimináció

A tiotepa teljes clearance-e 11,4–23,2 l/h/m². Az eliminációs felezési idő 1,5- 4,1 óra. Az azonosított metabolitok, TEPA, monoklór-tepa és tiotepa-merkapturát mind kiválasztódnak a vizelettel. A tiotepa és TEPA vizelettel történő kiválasztódása 6 illetve 8 óra után szinte teljes. A tiotepa és metabolitjainak vizeletből történő visszanyerése átlagosan 0,5% az alapvegyület és a monoklór-tepa esetén, illetve 11% a TEPA és a tiotepa-merkapturát esetén.

Linearitás

Nincs egyértelmű bizonyíték magas dózisu tiotepa alkalmazása esetén a metabolikus clearance mechanizmusok szaturációjára.

Speciális betegcsoportok

Gyermekek

A nagy dózisu tiotepa farmakokinetikája 2-12 éves gyermekeknél nem mutat különbséget attól a hatástól, amit 75 mg/m² dózist kapó gyermekeknél vagy hasonló dózist kapó felnőtteknél tapasztaltak.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A vesekárosodás tiotepa eliminációjára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A májkárosodás tiotepa metabolizmusára és eliminációjára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek konvencionális akut és ismételt dózis-toxicitás vizsgálatokat. Kimutatták a thiotepáról, hogy egerekben és patkányokban *in vitro* és *in vivo* genotoxikus és karcinogén. A tiotepa károsítja a termékenységet és gátolja a spermatogenezist hím egerekben, illetve a petefészekműködést nőstény egerekben. Teratogénnek bizonyult egerekben és patkányokban, illetve foeto-letálisnak nyulakban. Ezen hatások az embereknél alkalmazottnál alacsonyabb dózisoknál voltak megfigyelhetők.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A TEPADINA nem tartalmaz segédanyagokat.

6.2 Inkompatibilitások

A TEPADINA savas közegben nem stabil.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

18 hónap.

Feloldást követően

Feloldást követően 2-8 °C-on történő tárolás esetén kémiai és fizikai stabilitása bizonyítottan 8 óra.

Hígítást követően

Hígítást követően 2-8 °C-on történő tárolás esetén kémiai és fizikai stabilitása bizonyítottan 24 óra.

A készítményt mikrobiológiai okok miatt a hígítás után azonnal fel kell használni. Ha nem hígítják és használják fel azonnal, akkor az elkészített gyógyszer tárolási idejéről és körülményeiről a felhasználónak kell döntenie, de az rendes körülmények között a fentebb említett időnél nem lehet hosszabb, ha a feloldás ellenőrzött és jóváhagyott aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Felbontatlan injekciós üveg

Hűtve (2 °C-8°C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

Feloldást és hígítást követően

A feloldott és hígított gyógyszer tárolási feltételeit lásd a 6.3 pontban..

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 mg tiotepát tartalmazó, I-es típusú, átlátszó, brómbutil dugóval ellátott injekciós üveg.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A TEPADINA elkészítése

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az összes transfer eljárásnál szigorúan be kell tartani az aszeptikus technikát, lamináris, lehetőség szerint vertikális áramlású biztonsági fülke alkalmazásával.

Mint más citotoxikus szer esetében, a TEPADINA oldat kezelése és készítése során is elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

Feloldás

A TEPADINA-t 10 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

Tüvel ellátott fecskendő segítségével aszeptikus körülmények között szívjon fel 10 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az injekciós üvegbe.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, majd a kezében tartva az injekciós üveget, fel-le forgatva keverje össze.

Csak tiszta, színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni.

További hígítás az infúziós zsákban

Az elkészített oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid oldattal tovább kell hígítani.

Alkalmazás

Minden infúzió előtt és után a tartósan behelyezett kanült át kell öblíteni körülbelül 5ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid oldattal.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2 µm in-line filterrel felszerelt infúziós szett használata javasolt.

Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ADIENNE S.r.l.
Via Broseta 64/B
24128 Bergamo
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján található: <http://www.emea.europa.eu>

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

RIEMSER Arzneimittel AG
7 An der Wiek
D-17493 Greifswald – Insel Riems
Németország

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a forgalomba hozatali engedély kérelem modul 1.8.1. ADN 004-es verziójában foglaltaknak hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilancia tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és további, a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a forgalomba hozatali engedély kérelem kockázatkezelési terv (RMP) modul 1.8.2.-verziójában foglaltakkal {ADN 005} és bármely ezt követő kockázatkezelése tervet érintő, a CHMP egyetértésével történő adatfrissítéssel.

A CHMP irányelv humán gyógyszeralkalmazásokra vonatkozó kockázatkezelési rendszere alapján a soronkövetkező PSUR (időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtásával egyidőben bármely, adatai tekintetében frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

Az adatok tekintetében frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az aktuálisan elfogadott biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre
- A biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények merülnek fel; ezen eredményeknek 60 napon belül elérhetőeknek kell lenniük.
- Az EMEA ezt indítványozza.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Tiotepa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg tiotepa injekciós üvegenként. 1,5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldását követően milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Feloldást követően 8 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.
Hígítást követően 24 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ADIENNE S.r.l.
24128 Bergamo
Olaszország
adienne@adienne.com

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

TEPADINA 15 mg

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Tiotepa
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

15 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

ADIENNE S.r.l.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Tiotepa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg tiotepa injekciós üvegenként. 10 ml injekcióhoz való vízzel való feloldását követően 1 ml 10 mg tiotepát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Feloldást követően 8 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.
Hígítást követően 24 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ADIENNE S.r.l.
24128 Bergamo
Olaszország
adienne@adienne.com

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

TEPADINA 100 mg

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Tiotepa
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

ADIENNE S.r.l.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Tiotepa

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TEPADINA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A TEPADINA hatóanyaga a tiotepa, amely az alkiláló szerek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik.

A TEPADINA-t a betegek csontvelő transzplantációra való előkészítésére használják. A készítmény úgy hat, hogy elpusztítja a csontvelő sejteket. Ez lehetővé teszi új csontvelősejtek (vérképző őssejtek) beültetését, ami pedig a szervezetet képessé teszi egészséges vörsejtek termelésére. A TEPADINA felnőtteknél és gyermekeknél is alkalmazható.

2. TUDNIVALÓK A TEPADINA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a TEPADINA-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a tiotepára,
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet (lásd lentebb),
- ha szoptat,
- ha sárgaláz elleni védőoltást kap.

A TEPADINA fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Tájékoztassa orvosát, ha:

- máj- vagy veseproblémái vannak,
- szív- vagy tüdőproblémái vannak,
- rohamai/görcsei (epilepszia) vannak vagy a múltban ilyen rohamai/görcsei voltak.

A kezelés során a vörsejtek számának ellenőrzése céljából rendszeres vérvizsgálaton kell átesnie.

A fertőzések megelőzése és kezelése céljából fertőzés elleni szereket kell szednie.

A TEPADINA a jövőben más típusú daganatot okozhat. Orvosa tájékoztatja majd ennek kockázatáról.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt TEPADINA-t kapna, tájékoztassa orvosát, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Terhesség alatt nem kaphat TEPADINA-t!

A Tepadina-kezelésben részesülő férfiaknak és nőknek egyaránt gondoskodniuk kell hatékony fogamzásgátlási módszerről a kezelés alatt.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Elővigyázatosságból a kismamák nem szoptathatnak a TEPADINA-kezelés alatt.

A TEPADINA károsíthatja a férfi, illetve női termékenységet. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérjék hímivarsejtjeik tartósítását, mert a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem ajánlott gyermeket nemzeniük.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TEPADINA-T?

Orvosa – az Ön testfelszíne vagy súlya, illetve betegsége alapján – ki fogja számítani az Ön gyógyszeradagját.

Hogyan adják be Önnek a TEPADINA-t?

A TEPADINA-t – az injekciós üveg tartalmának hígítását követően – egy szakképzett egészségügyi dolgozó adja be Önnek, vénába adott infúzió formájában. Egy infúzió 2-4 óráig fog tartani.

Milyen gyakran kap infúziót

Tizenkét vagy 24 óránként fog kapni egy-egy infúziót. A kezelés akár 3 napig is eltarthat. Az infúziók beadása között eltelt idő és a kezelés időtartama az Ön betegségétől függ.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a TEPADINA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A TEPADINA-kezelés, illetve az átültetési eljárás legsúlyosabb mellékhatásai lehetnek:

- a vérben keringő sejtek számának csökkenése (ez a gyógyszer kívánt hatása, mely előkészíti az Ön szervezetét az infúzióban lévő átültetendő sejtek befogadására),
- fertőzés,
- májműködési zavarok, beleértve a máj vénájának elzáródását,
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft versus host [ejtsd: graft verzusz hoszt] betegség,)
- légzési szövődmények.

Orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét és májenzimeit, hogy észlelni és kezelni tudja ezeket az eseményeket.

A TEPADINA-kezelés során különböző gyakorisággal fordulhatnak elő mellékhatások, amelyeket az alábbi módon határoztak meg:

- nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezik,
- gyakori: 100 beteg közül 1-10-nél jelentkezik,
- nem gyakori: 1000 beteg közül 1-10-nél jelentkezik,
- ritka: 10 000 beteg közül 1-10-nél jelentkezik,
- nagyon ritka: 10 000 beteg közül kevesebb mint 1-nél jelentkezik,

- nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori mellékhatások:

- fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság,
- az egész szervezet gyulladással állapota (szepszis),
- a fehérvérsejtszám, vérlemezkészám és vörösvértestszám csökkenése (anémia),
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft versus host betegség),
- szédülés, fejfájás, homályos látás,
- a test kontrollálhatatlan remegése (görcsroham),
- bizsergő, szúró, zsibbadó érzés (parestézia),
- a mozgás képességének részleges elvesztése,
- szívmegállás,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- a szájüreg nyálkahártyájának gyulladása (mukozitisz),
- gyomor-, nyelőcső-, bélirritáció,
- vastagbélgyulladás,
- étvágytalanság, étvágycsökkenés,
- magas vércukorszint,
- bőrkiütés, viszketés, hámlás,
- bőr színének elváltozása (nem keverendő össze a sárgasággal – lásd lentebb),
- bőr kivörösödése (eritéma),
- hajhullás,
- háti és hasi fájdalom, fájdalom,
- izom- és ízületi fájdalom,
- a szív kóros elektromos működése (arritmia),
- a tüdő szövetének gyulladása,
- a máj megnagyobbodása,
- megváltozott szervműködés,
- májvéna-elzáródás,
- a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- halláskárosodás,
- nyirokér elzáródás,
- magas vérnyomás,
- máj-, vese- és emésztőrendszeri enzimek mennyiségének fokozódása,
- kóros vérelektrolit-szint,
- súlygyarapodás,
- láz, általános gyengeség, hidegrázás,
- vérzés,
- orrvérzés,
- folyadék visszatartás következtében kialakuló általános duzzanat (ödéma),
- fájdalom vagy gyulladás az infúzió beadásának a helyén,
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás),
- a hímvasejtek számának csökkenése,
- hüvelyi vérzés,
- menstruáció kimaradása (amenorrhoea),
- emlékezetvesztés,
- a súlygyarapodás vagy magasságbeli növekedés elmaradása,
- a húgyhólyag működési zavara,
- tesztoszteron alultermelés,
- a pajzsmirigy hormon elégtelen termelődése,
- az agyalapi mirigy elégtelen működése,
- zavart állapot.

Gyakori mellékhatások:

- szorongás, zavartság,
- az agy valamelyik artériájának kóros kidudorodása (intrakraniális aneurizma,)

- emelkedett kreatininszint,
- allergiás reakciók,
- érelzáródás (embólia),
- szívritmuszavar,
- szívelégtelenség,
- a szív- és az érrendszer elégtelen működése,
- oxigénhiány,
- folyadék felhalmozódás a tüdőben (tüdőödéma),
- tüdővérzés,
- légzésleállás,
- vér megjelenése a vizeletben (hematuria) és középsúlyos vesekárosodás,
- húgyhólyag-gyulladás,
- vizelési nehézség és a vizelet mennyiségének csökkenése (dizuria és oliguria),
- a nitrogéntartalmú összetevők szintjének növekedése a vérben (emelkedett vér karbamid nitrogén szint),
- szürkehályog,
- májkárosodás,
- agyvérzés,
- köhögés,
- székrekedés és enyhe gyomorrontás,
- bélelzáródás,
- gyomorátfúródás,
- izomtónus-változások,
- izommozgások koordinációjának nagyfokú zavara,
- véraláfutások az alacsony vérlemezkeszám miatt,
- a menopauza tünetei,
- rosszindulatú daganat (második primer daganat),
- kóros agyműködés.

Nem gyakori mellékhatások:

- a bőr gyulladása és hámlása (eritrodermás pszoriázis),
- delírium, idegesség, hallucinációk, izgatottság,
- gyomor-bélrendszeri fekély,
- szívizom-gyulladás (miokarditisz),
- kóros szívműködés (kardiomiopátia),
- férfi és női terméketlenség.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy ápolóját.

5. HOGYAN KELL A TEPADINA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felh.) után ne alkalmazza a TEPADINA-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó.
Nem fagyasztható!

Feloldást követően a készítmény 2°C-8°C-on történő tárolás esetén 8 óráig tartható el.

Hígítást követően a készítmény 2°C-8°C-on történő tárolás esetén 24 óráig tartható el. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a TEPADINA

- A készítmény hatóanyaga a tiotepa. Egy injekciós üveg 15 mg tiotepát tartalmaz. Feloldását követően 1 ml oldat 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).
- A TEPADINA nem tartalmaz segédanyagokat.

Milyen a TEPADINA készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A TEPADINA fehér kristályos por injekciós üvegben, mely 15 mg tiotepát tartalmaz. Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

ADIENNE S.r.l.
Via Broseta 64/B
24128 Bergamo
Olaszország

+39 035 19964047
adienne@adienne.com

Gyártó

RIEMSER Arzneimittel AG
17493 Greifswald
Insel Riems
Németország

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {MM/YYYY}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján található: <http://www.emea.europa.eu>

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

ELKÉLSZÍTÉSI ÚTMUTATÓ

TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Tiotepa

Olvassa el ezt az útmutatót a TEPADINA elkészítése és alkalmazása előtt.

1. CSOMAGOLÁS

A TEPADINA 15 mg por formájában kerül forgalomba, melyből egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum készíthető.

A TEPADINA-t alkalmazás előtt fel kell oldani és hígítani.

2. A MEGSEMISÍTÉSRE VONATKOZÓ KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK ÉS EGYÉB, A KÉSZÍTMÉNY KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK

Általános

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az összes transfer eljárásnál szigorúan be kell tartani az aszeptikus technikát, lamináris, lehetőség szerint vertikális áramlású biztonsági fülke alkalmazásával.

Mint más citotoxikus összetevők esetében is, a TEPADINA-oldat kezelése és készítése során elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért a beadandó oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

A TEPADINA dózisának kiszámítása

A TEPADINA-t eltérő dózisokban, hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknek, HPCT-t megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák. A TEPADINA adagolása – felnőtt és gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

Adagolás felnőtteknél

AUTOLÓG HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 300 mg/m²-ig (8,10 mg/kg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m²-t (24,32 mg/kg).

LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 300 mg/m²-ig terjed (8,10 mg/kg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m²-t (24,32 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENDSZERI LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m² (5 mg/kg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (4,05 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m²-től (3,24 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 2-5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m²-t (21,62 mg/kg).

EMLÓDAGANAT

Az ajánlott dózis napi 120 mg/m²-től (3,24 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel

való kombinációtól függően, 3-5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m²-t (21,62 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

PETEFÉSZEK DAGANAT

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (6,76 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 500 mg/m²-t (13,51 mg/kg).

CSÍRASEJT TUMOROK

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (4,05 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

ALLOGÉN HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 481 mg/m²-ig (13 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 555 mg/m²-t (15 mg/kg).

LYMPHOMA

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 185 mg/m²-t (5 mg/kg).

LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 481 mg/m²-ig (13 mg/kg/nap) terjed, napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-2, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 555 mg/m²-t (15 mg/kg).

THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 370 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

Adagolás gyermekeknél

AUTOLÓG HPCT:

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (6 mg/kg/nap) napi 350 mg/m²-ig (14 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m²-t (42 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m²-től (10 mg/kg/nap) napi 350 mg/m²-ig (14 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m²-t (42 mg/kg).

ALLOGÉN HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (10 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m²-t (15 mg/kg).

LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 200 mg/m²-től (8 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (10 mg/kg/nap) terjed napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg)

REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 3 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m²-t (15 mg/kg).

GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 2 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

Feloldás

A TEPADINA-t 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

Tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívjon fel 1,5 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az ampullába.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, és az injekciós üveg kézzel történő, ismételt forgatásával keverje össze.

Csak tiszta, színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni.

További hígítás az infúziós zsákban

A feloldott oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal tovább kell hígítani.

Alkalmazás

A TEPADINA infúziós oldatot beadása előtt szemmel meg kell vizsgálni, hogy találhatóak-e benne szemcsés anyagok és opaleszcencia. A precipitátumot tartalmazó oldatot el kell dobni.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2 µm in-line filterrel felszerelt infúziós szett használata javasolt.

A TEPADINA-t aseptikus körülmények között, 2-4 óráig tartó infúzióban, szobahőmérsékleten és
rendes fényviszonyok mellett kell beadni.

Minden infúzió előtt és után az állandó katétert át kell öblíteni körülbelül 5ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os)
injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint
kell végrehajtani.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Tiotepa

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TEPADINA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A TEPADINA hatóanyaga a tiotepa, amely az alkiláló szerek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik.

A TEPADINA-t a betegek csontvelő transzplantációra való előkészítésére használják. A készítmény úgy hat, hogy elpusztítja a csontvelő sejteket. Ez lehetővé teszi új csontvelősejtek (vérképző őssejtek) beültetését, ami pedig a szervezetet képessé teszi egészséges vörsejtek termelésére. A TEPADINA felnőtteknél és gyermekeknél is alkalmazható.

2. TUDNIVALÓK A TEPADINA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a TEPADINA-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a tiotepára,
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet (lásd lentebb),
- ha szoptat,
- ha sárgaláz elleni védőoltást kap.

A TEPADINA fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Tájékoztassa orvosát, ha:

- máj- vagy veseproblémái vannak,
- szív- vagy tüdőproblémái vannak,
- rohamai/görcsei (epilepszia) vannak vagy a múltban ilyen rohamai/görcsei voltak.

A kezelés során a vörsejtek számának ellenőrzése céljából rendszeres vérvizsgálaton kell átesnie.

A fertőzések megelőzése és kezelése céljából fertőzés elleni szereket kell szednie.

A TEPADINA a jövőben más típusú daganatot okozhat. Orvosa tájékoztatja majd ennek kockázatáról.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt TEPADINA-t kapna, tájékoztassa orvosát, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Terhesség alatt nem kaphat TEPADINA-t!

A Tepadina-kezelésben részesülő férfiaknak és nőknek egyaránt gondoskodniuk kell hatékony fogamzásgátlási módszerről a kezelés alatt.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Elővigyázatosságból a kismamák nem szoptathatnak a TEPADINA-kezelés alatt.

A TEPADINA károsíthatja a férfi, illetve női termékenységet. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérjék hímivarsejtjeik tartósítását, mert a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem ajánlott gyermeket nemzeniük.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TEPADINA-T?

Orvosa – az Ön testfelszíne vagy súlya, illetve betegsége alapján – ki fogja számítani az Ön gyógyszeradagját.

Hogyan adják be Önnek a TEPADINA-t?

A TEPADINA-t – az injekciós üveg tartalmának hígítását követően – egy szakképzett egészségügyi dolgozó adja be Önnek, vénába adott infúzió formájában. Egy infúzió 2-4 óráig fog tartani.

Milyen gyakran kap infúziót

Tizenkét vagy 24 óránként fog kapni egy-egy infúziót. A kezelés akár 3 napig is eltarthat. Az infúziók beadása között eltelt idő és a kezelés időtartama az Ön betegségétől függ.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a TEPADINA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A TEPADINA-kezelés, illetve az átültetési eljárás legsúlyosabb mellékhatásai lehetnek:

- a vérben keringő sejtek számának csökkenése (ez a gyógyszer kívánt hatása, mely előkészíti az Ön szervezetét az infúzióban lévő átültetendő sejtek befogadására),
- fertőzés,
- májműködési zavarok, beleértve a máj vénájának elzáródását,
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft versus host [ejtsd: graft verzusz hoszt] betegség.)
- légzési szövődmények.

Orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét és májenzimeit, hogy észlelni és kezelni tudja ezeket az eseményeket.

A TEPADINA-kezelés során különböző gyakorisággal fordulhatnak elő mellékhatások, amelyeket az alábbi módon határoztak meg:

- nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezik,
- gyakori: 100 beteg közül 1-10-nél jelentkezik,
- nem gyakori: 1000 beteg közül 1-10-nél jelentkezik,
- ritka: 10 000 beteg közül 1-10-nél jelentkezik,
- nagyon ritka: 10 000 beteg közül kevesebb mint 1-nél jelentkezik,

- nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nagyon gyakori mellékhatások:

- fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság,
- az egész szervezet gyulladásozó állapota (szepszis),
- a fehérvérsejtszám, vérlemezkészám és vörösvértestszám csökkenése (anémia),
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft versus host betegség),
- szédülés, fejfájás, homályos látás,
- a test kontrollálhatatlan remegése (görcsroham),
- bizsergő, szúró, zsibbadó érzés (pareztézia),
- a mozgás képességének részleges elvesztése,
- szívmegállás,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- a szájüreg nyálkahártyájának gyulladása (mukozitisz),
- gyomor-, nyelőcső, bélirritáció,
- vastagbélgyulladás,
- étvágytalanság, étvágycsökkenés,
- magas vércukorszint,
- bőrküetés, viszketés, hámlás,
- bőr színének elváltozása (nem keverendő össze a sárgasággal – lásd lentebb),
- bőr kivörösödése (eritéma),
- hajhullás,
- háti és hasi fájdalom, fájdalom,
- izom- és ízületi fájdalom,
- a szív kóros elektromos működése (arritmia),
- a tüdő szövetének gyulladása,
- a máj megnagyobbodása,
- megváltozott szervműködés,
- májvéna-elzáródás,
- a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- halláskárosodás,
- nyirokér elzáródás,
- magas vérnyomás,
- máj-, vese- és emésztőrendszeri enzimek mennyiségének fokozódása,
- kóros vérelektrolit-szint,
- súlygyarapodás,
- láz, általános gyengeség, hidegrázás,
- vérzés,
- orrvérzés,
- folyadék visszatartás következtében kialakuló általános duzzanat (ödéma),
- fájdalom vagy gyulladás az infúzió beadásának a helyén,
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás),
- a hímvasejtek számának csökkenése,
- hüvelyi vérzés,
- menstruáció kimaradása (amenorrhéa),
- emlékezetvesztés,
- a súlygyarapodás vagy magasságbeli növekedés elmaradása,
- a húgyhólyag működési zavara,
- tesztoszteron alultermelődés,
- a pajzsmirigy hormon elégtelen termelődése,
- az agyalapi mirigy elégtelen működése,
- zavart állapot.

Gyakori mellékhatások:

- szorongás, zavartság,
- az agy valamelyik artériájának kóros kidudorodása (intrakraniális aneurizma,)

- emelkedett kreatininszint,
- allergiás reakciók,
- érelzáródás (embólia),
- szívritmuszavar,
- szívelégtelenség,
- a szív- és az érrendszer elégtelen működése,
- oxigénhiány,
- folyadék felhalmozódás a tüdőben (tüdőödéma),
- tüdővérzés,
- légzésleállás,
- vér megjelenése a vizeletben (hematuria) és középsúlyos vesekárosodás,
- húgyhólyag-gyulladás,
- vizelési nehézség és a vizelet mennyiségének csökkenése (dizuria és oliguria),
- a nitrogéntartalmú összetevők szintjének növekedése a vérben (emelkedett vér karbamid nitrogén szint),
- szürkehályog,
- májkárosodás,
- agyvérzés,
- köhögés,
- székrekedés és enyhe gyomorrontás,
- bélelzáródás,
- gyomorátfűródás,
- izomtónus-változások,
- izommozgások koordinációjának nagyfokú zavara,
- véraláfutások az alacsony vérlemezkeszám miatt,
- a menopauza tünetei,
- rosszindulatú daganat (második primer daganat),
- kóros agyműködés.

Nem gyakori mellékhatások:

- a bőr gyulladása és hámlása (eritrodermás pszoriázis),
- delírium, idegesség, hallucinációk, izgatottság,
- gyomor-bélrendszeri fekély,
- szívizom-gyulladás (miokarditisz),
- kóros szívműködés (kardiomiopátia),
- férfi és női terméketlenség.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy ápolóját.

5. HOGYAN KELL A TEPADINA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejáratidő (Felh.) után ne alkalmazza a TEPADINA-t. A lejáratidő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó.
Nem fagyasztható!

Feloldást követően a készítmény 2°C-8°C-on történő tárolás esetén 8 óráig tartható el.

Hígítást követően a készítmény 2°C-8°C-on történő tárolás esetén 24 óráig tartható el. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a TEPADINA-

- A készítmény hatóanyaga a tiotepa. Egy injekciós üveg 100 mg tiotepát tartalmaz. Feloldását követően 1 ml oldat 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).
- A TEPADINA nem tartalmaz segédanyagokat.

Milyen a TEPADINA készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A TEPADINA fehér kristályos por injekciós üvegben, mely 100 mg tiotepát tartalmaz. Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

ADIENNE S.r.l.
Via Broseta 64/B
24128 Bergamo
Olaszország

+39 035 19964047
adienne@adienne.com

Gyártó

RIEMSER Arzneimittel AG
17493 Greifswald
Insel Riems
Németország

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {MM/YYYY}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján található: <http://www.emea.europa.eu>

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

ELKÉLSZÍTÉSI ÚTMUTATÓ

TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Tiotepa

Olvassa el ezt az útmutatót a TEPADINA elkészítése és alkalmazása előtt.

1. CSOMAGOLÁS

A TEPADINA 100 mg por formájában kerül forgalomba, melyből egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum készíthető.

A TEPADINA-t alkalmazás előtt fel kell oldani és hígítani.

2. A MEGSEMISÍTÉSRE VONATKOZÓ KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK ÉS EGYÉB, A KÉSZÍTMÉNY KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK

Általános

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az összes transfer eljárásnál szigorúan be kell tartani az aszeptikus technikát, lamináris, lehetőség szerint vertikális áramlású biztonsági fülke alkalmazásával.

Mint más citotoxikus összetevők esetében is, a TEPADINA-oldat kezelése és készítése során elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért a beadandó oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

A TEPADINA dózisának kiszámítása

A TEPADINA-t eltérő dózisokban, hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknek, HPCT-t megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák. A TEPADINA adagolása – felnőtt és gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva

Adagolás felnőtteknél

AUTOLÓG HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 300 mg/m²-ig (8,10 mg/kg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m²-t (24,32 mg/kg).

LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 300 mg/m²-ig terjed (8,10 mg/kg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m²-t (24,32 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENDSZERI LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m² (5 mg/kg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (4,05 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m²-től (3,24 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 2-5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m²-t (21,62 mg/kg).

EMLÓDAGANAT

Az ajánlott dózis napi 120 mg/m²-től (3,24 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel

való kombinációtól függően, 3-5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m²-t (21,62 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (3,38 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

PETEFÉSZEK DAGANAT

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (6,76 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 500 mg/m²-t (13,51 mg/kg).

CSÍRASEJT TUMOROK

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (4,05 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (6,76 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m²-t (20,27 mg/kg).

ALLOGÉN HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 481 mg/m²-ig (13 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 555 mg/m²-t (15 mg/kg).

LYMPHOMA

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 185 mg/m²-t (5 mg/kg).

LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 481 mg/m²-ig (13 mg/kg/nap) terjed, napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-2, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 555 mg/m²-t (15 mg/kg).

THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 370 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m²-t (10 mg/kg).

Adagolás gyermekeknél

AUTOLÓG HPCT:

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 150 mg/m²-től (6 mg/kg/nap) napi 350 mg/m²-ig (14 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m²-t (42 mg/kg).

KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m²-től (10 mg/kg/nap) napi 350 mg/m²-ig (14 mg/kg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m²-t (42 mg/kg).

ALLOGÉN HPCT:

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m²-től (5 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (10 mg/kg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m²-t (15 mg/kg).

LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 200 mg/m²-től (8 mg/kg/nap) napi 250 mg/m²-ig (10 mg/kg/nap) terjed napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg)

REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 3 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m²-t (15 mg/kg).

GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m² (5 mg/kg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 2 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m² (10 mg/kg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m²-t (10 mg/kg).

Feloldás

A TEPADINA-t 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani.

Tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívjon fel 10 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az ampullába.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, és az injekciós üveg kézzel történő, ismételt forgatásával keverje össze.

Csak tiszta, színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni.

További hígítás az infúziós zsákban

A feloldott oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal tovább kell hígítani.

Alkalmazás

A TEPADINA infúziós oldatot beadása előtt szemmel meg kell vizsgálni, hogy találhatóak-e benne szemcsés anyagok és opaleszcencia. A precipitátumot tartalmazó oldatot el kell dobni.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2 µm in-line filterrel felszerelt infúziós szett használata javasolt.

A TEPADINA-t aseptikus körülmények között, 2-4 óráig tartó infúzióban, szobahőmérsékleten és rendszeres fényviszonyok mellett kell beadni.

Minden infúzió előtt és után az állandó katétert át kell öblíteni körülbelül 5ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.