

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPADINA 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
TEPADINA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TEPADINA 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje thiotepum 15 mg.
Po rozpuštění v 1,5 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku thiotepum 10 mg (10 mg/ml).

TEPADINA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje thiotepum 100 mg.
Po rozpuštění v 10 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku thiotepum 10 mg (10 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
Bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TEPADINA je indikován v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky:

- spolu s celotělovým ozařováním nebo bez něho jako příprava před alogenní nebo autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u hematologických onemocnění u dospělých a dětských pacientů;
- v případě, kdy je vysoká dávka chemoterapie podporovaná HPCT vhodná k léčbě solidních nádorů u dospělých a dětských pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku TEPADINA musí být prováděno pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s přípravnou péčí před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Dávkování

Přípravek TEPADINA je podáván v rozdílných dávkách, v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky, pacientům s hematologickým onemocněním nebo se solidními nádory před HPCT.

Dávkování přípravku TEPADINA je u dospělých a dětských pacientů prováděno podle typu HPCT (autologní nebo alogenní) a podle onemocnění.

Dospělí

AUTOLOGNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (CNS)

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM PRSU

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM OVARIA

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 500 mg/m² (13,51 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GERMINÁLNÍ NÁDORY

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka u lymfomu je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 185 mg/m² (5 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Pediatrická populace

AUTOLOGNÍ HPCT

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (6 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka se pohybuje od 200 mg/m²/den (8 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

REFRAKTERNÍ CYTOPENIE

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

SRPKOVITÁ ANÉMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že thiotepa a její metabolity jsou slabě vylučovány v moči, úprava dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou renální insuficiencí se nedoporučuje. Doporučuje se nicméně opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Thiotepa nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že látka thiotepa je metabolizována hlavně játry, je třeba opatrnosti při používání thiotepy u pacientů s preexistující poruchou funkce jater, zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Úprava dávky se nedoporučuje u přechodných změn jaterních parametrů (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Podávání thiotepy nebylo u starších pacientů konkrétně zkoumáno. Nicméně v klinických studiích byla skupině pacientů nad 65 let podávána stejná kumulativní dávka jako ostatním pacientům. Úprava dávky nebyla považována za nutnou.

Způsob podání

Přípravek TEPADINA musí být podáván kvalifikovaným zdravotnickým personálem ve formě 2–4hodinové intravenózní infuze zavedené centrálním žilním katétre.

Každá lahvička musí být rekonstituována pomocí 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) nebo 10 ml (TEPADINA 100 mg) sterilní vody pro injekci. Celkový objem rekonstituovaných lahviček, který má být aplikován, musí být před podáním dále naředěn v 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (nebo v 1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg). U dětí, pokud je dávka nižší než 250 mg, může být použit takový objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby byla získána konečná koncentrace přípravku TEPADINA mezi 0,5 a 1 mg/ml.

Návod k rekonstituci a dalšímu naředění přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit místní reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku roztoku thiotepy s kůží, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Současné podávání s vakcínou proti žluté zimnici a s živými virovými nebo bakteriálními vakcínami (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Důsledkem léčby thiotepou v doporučených dávkách a podle doporučeného rozvrhu je těžká myelosuprese vyskytující se u všech pacientů. Může se rozvinout závažná granulocytopenie, trombocytopenie, anémie nebo jakákoli jejich kombinace. Během léčby a až do úplného uzdravení je nutné provádět časté vyšetření kompletního krevního obrazu, včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů. V závislosti na klinickém stavu je třeba přistoupit k podání trombocytů a erytrocytů a rovněž k nasazení růstových faktorů, jako je faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF). Během léčby thiotepou a po dobu nejméně 30 dní po transplantaci se doporučuje každodenní vyšetření počtu trombocytů a erytrocytů.

K prevenci a zvládnutí infekcí během neutropenického období má zvaženo profylaktické nebo empirické použití antiinfektiv (antibakteriálních, antimykotických, antivirových).

Thiotepa nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že látka thiotepa je metabolizována hlavně játry, je třeba opatrnosti při používání thiotepy u pacientů s preexistující poruchou funkce jater, zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Při léčbě takovýchto pacientů se doporučuje, aby sérové transaminázy, alkalická fosfatáza a bilirubin byly po transplantaci pravidelně monitorovány kvůli včasnému zachycení hepatotoxicity.

Větší riziko venookluzivního onemocnění může být u pacientů, kteří před léčbou byli ozařováni, absolvovali tři nebo více cyklů chemoterapie, nebo před léčbou podstoupili transplantaci progenitorových buněk (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou srdečních onemocnění. U pacientů, kteří dostávají thiotepu, musí být srdeční funkce pravidelně sledována.

Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou onemocnění ledvin. Během léčby thiotepou je třeba zvážit pravidelné sledování funkce ledvin.

Thiotepa může vyvolat plicní toxicitu, jež může mít aditivní účinky k účinkům způsobeným dalšími cytotoxickými látkami (busulfanem, fludarabinem a cyklofosfamidem) (viz bod 4.8).

Předchozí ozařování mozku a kraniospinální ozařování mohou přispět k závažným toxickým reakcím (např. encefalopatii).

Pacientovi musí být vysvětleno vyšší riziko sekundárních malignit při podávání thiotepy, známého kancerogenu u člověka.

Současné podávání živých atenuovaných vakcín (kromě vakcíny proti žluté zimnici), fenytoinu a fosfenytoinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Thiotepa nesmí být podávána současně s cyklofosfamidem, jsou-li oba přípravky používány ve stejné přípravné fázi léčby. Přípravek TEPADINA musí být podán po ukončení všech cyklofosfamidových infuzí (viz bod 4.5).

Během současného podávání thiotepy a inhibitorů CYP2B6 nebo CYP3A4 je třeba pacienty pečlivě klinicky sledovat (viz bod 4.5).

Jako většina alkylačních látek může thiotepa narušit mužskou nebo ženskou fertilitu. Pacienti (muži) mají před zahájením léčby využít kryoprezervaci spermatu a v průběhu léčby a rok po jejím ukončení nemají počít dítě (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Specifické interakce s thiotepou

Živé virové a bakteriální vakcíny nesmějí být podávány pacientům, kterým je podávána imunosupresivní chemoterapeutická látka, přičemž mezi přerušáním léčby a očkováním musí být nejméně tři měsíce odstup.

Má se za to, že thiotepa je metabolizována pomocí CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání s inhibitory CYP2B6 (například klopidogrel a tiklopidin) nebo CYP3A4 (například azolová antimykotika, makrolidy, jako je erythromycin, klarithromycin, telithromycin, a inhibitory proteázy) mohou zvýšit plazmatické koncentrace thiotepy a potenciálně snížit koncentrace aktivního metabolitu TEPA. Současné podávání induktorů cytochromu P450 (jako je rifampicin, karbamazepin a fenobarbital) může zvýšit metabolismus thiotepy a vést k nárůstu plazmatických koncentrací aktivního metabolitu. V průběhu současného podávání thiotepy a těchto léčivých přípravků je tudíž třeba pacienty pečlivě klinicky monitorovat.

Thiotepa je pro CYP2B6 slabý inhibitor a může tím potenciálně zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných pomocí CYP2B6, jako je ifosfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz a cyklofosfamid. CYP2B6 katalyzuje metabolickou přeměnu cyklofosfamidu na jeho aktivní formu 4-hydroxycyklofosfamid (4-OHCP), a souběžné podávání thiotepy může tudíž vést ke snížení koncentrací aktivního 4-OHCP. V průběhu souběžného podávání thiotepy a těchto léčivých přípravků je tudíž třeba provádět klinické sledování.

Kontraindikace souběžného užívání

Vakcína proti žluté zimnici: riziko fatálního generalizovaného vakcínou vyvolaného onemocnění.

Obecně platí, že živé virové a bakteriální vakcíny nesmějí být podávány pacientům, kterým je podávána imunosupresivní chemoterapeutická látka, přičemž mezi přerušáním léčby a očkováním musí být nejméně tři měsíce odstup.

Současné užívání se nedoporučuje

Živé atenuované vakcíny (vyjma žluté zimnice): riziko systémového onemocnění s možným fatálním vyústěním. Toto riziko se zvyšuje u pacientů s imunosupresí v důsledku jejich primárního onemocnění.

Pokud je to možné, je třeba použít místo těchto vakcín inaktivovanou virovou vakcínu (poliomyelitida).

Fenytoin: Riziko exacerbace konvulzí vznikající v důsledku snížené absorpce fenytoinu v trávicím traktu, jež je způsobena cytotoxickými léčivými přípravky, nebo riziko zvýšené toxicity a ztráty účinnosti cytotoxického léčivého přípravku v důsledku fenytoinem zvýšeného jaterního metabolismu.

Současné podávání je nutno zvážit

Cyklosporin, takrolimus: Excesivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferativního onemocnění.

Alkylační chemoterapeutické látky, včetně thiotepy, inhibují plazmatickou pseudocholinesterázu o 35 % až 70 %. Působení sukcinylcholinu může být prodlouženo o 5 až 15 minut.

Thiotepa nesmí být podávána současně s cyklofosfamidem, jsou-li oba přípravky používány ve stejné přípravné fázi léčby. Přípravek TEPADINA musí být podán po ukončení všech cyklofosfamidových infuzí.

Současné užívání thiotepy a jiných myelosupresivních nebo myelotoxických látek (tj. cyklofosfamidu, melfalanu, busulfanu, fludarabinu a treosulfanu) může znásobit riziko hematologických nežádoucích účinků z důvodu překrývajících se profilů toxicity těchto léčivých přípravků.

Interakce charakteristické pro všechny cytotoxické látky

Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy u pacientů s maligním nádorovým onemocněním se často používá antikoagulační léčba. Vysoká variabilita koagulačního stavu u pacientů s maligním nádorovým onemocněním a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií vyžaduje vyšší frekvenci monitorování INR (International Normalised Ratio), pokud bylo rozhodnuto léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci a před zahájením léčby je třeba provést těhotenský test. Pacienti (muži) nemají během léčby a rok po jejím ukončení počít dítě (viz bod 5.3).

Těhotenství

O použití thiotepy v období těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje. V preklinických studiích bylo prokázáno, že thiotepa - stejně jako většina alkylačních látek - způsobuje embryofetální letalitu a teratogenitu (viz bod 5.3). Thiotepa je proto během těhotenství kontraindikována.

Kojení

Není známo, zda se thiotepa vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k jejím farmakologickým vlastnostem a možné toxicitě pro kojené novorozence/kojenice je kojení v průběhu léčby thiotepou kontraindikováno.

Fertilita

Stejně jako většina alkylačních látek může thiotepa narušit mužskou a ženskou fertilitu. Pacienti (muži) mají před zahájením léčby využít kryoprezervaci spermií (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TEPADINAmá výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je pravděpodobné, že určité nežádoucí účinky thiotepy, jako je závrať, bolest hlavy a rozmazané vidění, mohou tyto činnosti ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost thiotepy byla vyhodnocena pomocí přehledu nežádoucích účinků hlášených ve zveřejněných údajích z klinických studií. V těchto studiích dostávalo celkem 6 588 dospělých pacientů a 902 dětských pacientů thiotepu v přípravné fázi před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Závažné toxicity zahrnující krevní, jaterní a dýchací systém byly považovány za očekávané následky přípravné fáze a transplantace. Zahrnují infekce a reakci štěpu proti hostiteli (GVHD), které i přes svou nepřímou souvislost, byly hlavními příčinami morbidity a mortality, obzvláště u alogenní HPCT.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v rozdílných léčebných režimech s thiotepou jsou: infekce, cytopenie, akutní reakce štěpu proti hostiteli a chronická reakce štěpu proti hostiteli, gastrointestinální poruchy, hemoragická cystitida a zánět sliznice.

Leukoencefalopatie

U dospělých a dětských pacientů po četných předchozích chemoterapiích, včetně léčby methotrexátem a radioterapie, byly po léčbě thiotepou hlášeny případy leukoencefalopatie. Některé případy byly fatální.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Dospělí

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s léčebnými režimy obsahujícími thiotepu, hlášené u dospělých pacientů ve více než jen v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. V každé skupině jsou četnosti nežádoucích účinků seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace	Zvýšená náchylnost k infekcím Seps		Syndrom toxického šoku	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Sekundární malignity související s léčbou		
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anémie Pancytopenie Granulocytopenie			
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce štěpu proti hostiteli Chronická reakce štěpu proti hostiteli	Hypersenzitivita		
Endokrinní poruchy		Hypopituitarismus		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Snížená chuť k jídlu Hyperglykémie			
Psychiatrické poruchy	Stav zmatenosti Změny psychiky	Úzkost	Delirium Nervozita Halucinace Agitovanost	
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy Rozmazané vidění Encefalopatie Epileptická záchvat (křeče) Parestézie	Intrakraniální aneurysma Extrapyramidové poruchy Kognitivní poruchy Cerebrální krvácení		Leuko-encefalopatie
Poruchy oka	Konjunktivitida	Katarakta		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršení sluchu Ototoxicita Tinitus			
Srdeční poruchy	Arytmie	Tachykardie Srdeční selhání	Kardiomyopatie Myokarditida	
Cévní poruchy	Lymfedém Hypertenze	Hemoragie Embolie		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Syndrom idiopatické pneumonie Epistaxe	Plicní edém Kašel Pneumonitida	Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Ezofagitida Zvracení Průjem Dyspepsie Bolesti břicha Enteritida Kolitida	Zácpa Gastrointestinální perforace Ileus	Gastrointestinální vředy	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater Hepatomegalie Žloutenka			
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Pruritus Alopecie	Erytém	Poruchy pigmentace Erythrodermická psoriáza	Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad Myalgie Artralgie			
Poruchy ledvin a močových cest	Hemoragická cystitida	Dysurie Oligurie Renální selhání Cystitida Hematurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Azoospermie Amenorea Vaginální krvácení	Menopauzální příznaky Ženská infertilita Mužská infertilita		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka Asténie Zimnice Generalizovaný edém Zánět v místě aplikace Bolest v místě aplikace Zánět sliznic	Multiorgánové selhání Bolest		
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina transamináz Zvýšená hladina amylázy v krvi	Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s léčebnými režimy obsahujícími thiotepu, hlášené u dětských pacientů ve více než jen v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. V každé skupině jsou četnosti nežádoucích účinků seřazeny dle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace	Zvýšená náchylnost k infekcím Sepsa	Troboctopenická purpura	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Sekundární malignity související s léčbou	
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anémie Pancytopenie Granulocytopenie		
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce štěpu proti hostiteli Chronická reakce štěpu proti hostiteli		
Endokrinní poruchy	Hypopituitarismus		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
	Hypogonadismus Hypotyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Hyperglykémie		
Psychiatrické poruchy	Změny psychiky	Duševní poruchy způsobené celkovým zdravotním stavem	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Encefalopatie Epileptický záchvat (křeče) Cerebrální krvácení Porucha paměti Paréza	Ataxie	Leuko- encefalopatie
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršení sluchu		
Srdeční poruchy	Zástava srdce	Kardiovaskulární insuficience Srdeční selhání	
Cévní poruchy	Hemoragie	Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Pneumonitida	Syndrom idiopatické pneumonie Plicní hemoragie Plicní edém Epistaxe Hypoxie Zástava dýchání	Pulmonální arteriální hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Zvracení Průjem Bolesti břicha	Enteritida Střevní obstrukce	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater	Jaterní selhání	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Erytém Olupování kůže Poruchy pigmentace		Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova- Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Růstová retardace		
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močového měchýře	Renální selhání Hemoragická cystitida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka Zánět sliznic Bolest Multiorgánové selhání		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Vyšetření	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina transamináz Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální hodnoty krevních elektrolytů Proloužení protrombinového času	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné zkušenosti s předávkováním thiotepou. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, které lze očekávat v případě předávkování, jsou myeloablace a pancytopenie.

Není známo žádné antidotum thiotepy.

Je třeba pečlivě sledovat hematologický stav a, je-li to z lékařského hlediska indikováno, zavést důkladná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, alkylační látky, ATC kód: L01AC01

Mechanismus účinku

Thiotepa je polyfunkční cytotoxická látka chemicky a farmakologicky příbuzná s dusíkatým yperitem. Radiomimetické působení thiotepy se odehrává pomocí uvolnění ethylen iminových radikálů, které, jako v případě léčby ozařováním, narušují vazby DNA, např. alkylací guaninu na N-7, rozbitím vazby mezi purinovou bází a cukrem a uvolněním alkylovaného guaninu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravná fáze léčby musí zabezpečit cytoredukcí a v ideálním případě vymýcení onemocnění. U thiotepy představuje odstranění kostní dřeně toxicitu, která omezuje její dávku, což dovoluje významně navýšit dávku s infuzí autologní HPCT. U alogenní transplantace hematopoetických progenitorových buněk musí být přípravná fáze léčby dostatečně imunosupresivní a myeloablativní, aby překonala odmítnutí štěpu hostitelem. V důsledku vysoce myeloablativních vlastností zvyšuje thiotepa u příjemce imunosupresi a myeloablaci, a tím zesiluje přihojení štěpu (engraftment). To vyvažuje ztrátu účinků reakce štěpu proti leukemii související s reakcí štěpu proti hostiteli. Jako alkylační činidlo vyvolává thiotepa nejsilnější inhibici růstu nádorových buněk *in vitro* s nejmenším zvýšením koncentrace léčivého přípravku. V důsledku nepřítomnosti extramedulární toxicity i přes navýšování dávky nad dávky myelotoxické je thiotepa používána po desetiletí v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky před autologní a alogenní HPCT.

Výsledky publikovaných klinických studií podporujících účinnost thiotepy jsou shrnuty:

Autologní HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná fáze léčby, v níž je použita látka thiotepa, je myeloablativní.

Přežití bez známek choroby (onemocnění (disease free survival, DFS)): Po pěti letech bylo hlášeno očekávaných 43 %, což potvrzuje, že přípravná fáze s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinným léčebným postupem v léčbě pacientů s hematologickými nemocněními.

Relaps: ve všech přípravných fázích s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů (znovuvzplanutí) po více než 1 roce 60% nebo nižší, což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost. V některých hodnocených přípravných fázích byl výskyt relapsů nižší než 60% rovněž hlášen po pěti letech.

Celkové přežití (overall survival, OS): celkové přežití se pohybovalo od 29 % do 87 % s fází následného sledování od 22 až do 63 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (regimen related mortality, RRM) a peritransplantační mortalita (transplant related mortality, TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 2,5 % do 29 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 21 % po 1 roce, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby zahrnující thiotepu pro autologní HPCT u dospělých pacientů s hematologickými onemocněními.

Solidní nádory

Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná fáze léčby, v níž je použita látka thiotepa, je myeloablativní.

Přežití bez známek onemocnění (DFS): hlášená procenta s následným sledováním delším než 1 rok potvrzují, že přípravná fáze s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů se solidními nádory.

Relaps: ve všech přípravných fázích s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů po více než 1 roce nižší než 60%, což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost. V některých případech byl hlášený výskyt relapsů 35% po pěti letech a 45% po šesti letech.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 30 % do 87 % s fází následného sledování od 11,7 do 87 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 2 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 7,4 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro autologní HPCT u dospělých pacientů se solidními nádory.

Alogenní HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: přihojení štěpu (engraftment) bylo dosaženo (92 % – 100 %) ve všech hlášených přípravných fázích a má se za to, že k němu došlo v očekávanou dobu. Lze proto vyvodit, že přípravná fáze s použitím thiotepy je myeloablativní.

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD): všechny hodnocené přípravné fáze zajistily nízký výskyt akutní reakce štěpu proti hostiteli stupně III-IV (od 4 % do 24 %).

Přežití bez známek onemocnění (DFS): hlášená procenta s následným sledováním od 1 do 5 let potvrzují, že přípravná fáze s použitím thiotepy následovaná alogenní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů s hematologickými onemocněními.

Relaps: ve všech přípravných fázích s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů po více než 1 roce nižší než 40 % (což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost). V některých případech byl výskyt relapsů nižší než 40 % hlášený rovněž po 5 letech a 10 letech.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 31 % do 81 % s fází následného sledování od 7,3 až do 120 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny nízké hodnoty, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze s thiotepou u alogenní HPCT u dospělých pacientů s hematologickými onemocněními.

Pediatrická populace

Autologní HPCT

Solidní nádory

Engraftment: byl dosažen ve všech hlášených přípravných fázích s thiotepou.

Přežití bez známek onemocnění (DFS): v následném sledování probíhajícím od 36 do 57 měsíců se DFS ve sledovaných studiích pohybovalo v rozmezí od 46 % do 70 %. Vzhledem k tomu, že všichni pacienti byli léčeni pro vysoce rizikové solidní nádory, výsledky DFS potvrzují, že přípravné fáze s thiotepou následované autologní HPCT jsou účinnými léčebnými postupy v léčbě dětských pacientů se solidními nádory.

Relaps: ve všech hlášených přípravných fázích s látkou thiotepa se výskyt relapsů po 12 až 57 měsících pohyboval v rozmezí od 33 % do 57 %. Vzhledem k tomu, že všichni pacienti mají rekurenci solidního nádoru nebo jeho špatnou prognózu, podporují tyto hodnoty účinnost přípravných fází založených na thiotepě.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 17 % do 84 % s fází následného sledování od 12,3 až do 99,6 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 26,7 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 18 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro autologní HPCT u dětských pacientů se solidními nádory.

Alogenní HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: přihojení štěpu (engraftment) bylo dosaženo ve všech hodnocených přípravných režimech léčby s thiotepou s poměrem úspěšnosti 96 % – 100 %. Hematologická obnova nastává v očekávané době.

Přežití bez známek onemocnění (DFS): bylo hlášeno 40 % – 75 % s následným sledováním delším než 1 rok. Výsledky DFS potvrzují, že přípravné fáze s thiotepou následované alogenní HPCT jsou účinnými léčebnými postupy v léčbě dětských pacientů s hematologickými onemocněními.

Relaps: ve všech hlášených přípravných režimech s thiotepou byl výskyt relapsů v rozmezí 15 % – 44 %. Tyto údaje potvrzují účinnost přípravných režimů založených na thiotepě u všech hematologických onemocnění.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 50 % do 100 % s fází následného sledování od 9,4 až do 121 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 2,5 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 30 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro alogenní HPCT u dětských pacientů s hematologickými onemocněními.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Thiotepa je nespolehlivě absorbována z gastrointestinálního traktu: nestabilita v kyselém prostředí znemožňuje podávat thiotepu perorálně.

Distribuce

Thiotepa je vysoce lipofilní látka. Po intravenózním podání se plazmatické koncentrace léčivé látky hodí pro dvoukompartmentový model s rychlou distribuční fází. Distribuční objem thiotepy je velký a je udáván v rozmezí od 40,8 l/m² do 75 l/m², což ukazuje na distribuci do celkové tělesné tekutiny. Zdánlivý distribuční objem thiotepy se jeví jako nezávislý na podané dávce. Volná frakce nevázaná na bílkoviny v plazmě činí 70–90 %; byla zaznamenána nevýznamná vazba thiotepy na gamma globulin a minimální vazba na albumin (10–30 %).

Po intravenózním podání je expozice léčivého přípravku v mozkomíšním moku téměř shodná s expozicí v plazmě; průměrná hodnota poměru AUC v mozkomíšním moku a plazmě je pro thiotepu 0,93. Koncentrace TEPA, prvního zaznamenaného aktivního metabolitu thiotepy, v mozkomíšním moku a plazmě převyšuje koncentrace původní látky.

Biotransformace

Thiotepa podléhá rychlému a rozsáhlému jaternímu metabolismu a metabolity mohou být zjištěny v moči během 1 hodiny po infuzi. Metabolity jsou aktivní alkylační látky, ale jejich roli v protinádorovém působení thiotepy je třeba ještě objasnit. Thiotepa podléhá oxidativní desulfuraci izoenzymy CYP2B a CYP3A cytochromu P450 na hlavní a aktivní metabolit TEPA (triethylenfosforamid). Celkové vyloučené množství thiotepy a jejích identifikovaných metabolitů odpovídá za 54–100 % celkové alkylační aktivity, což naznačuje přítomnost dalších alkylujících metabolitů. Během přeměny GSH konjugátů na N-acetylcysteinové konjugáty jsou vytvořeny GSH, cysteinylglycin a cysteinové konjugáty. Tyto metabolity se nenacházejí v moči a, pokud jsou vytvořeny, jsou pravděpodobně vylučovány žlučí nebo jsou jako přechodné metabolity rychle přeměněny na thiotepa-merkapturát.

Eliminace

Celková clearance thiotepy se pohybuje v rozmezí od 11,4 do 23,2 l/hod/m². Eliminační poločas kolísá od 1,5 do 4,1 hodin. Identifikované metabolity TEPA, monochlorotepa a thiotepa-merkapturát jsou všechny vylučovány močí. Thiotepa je téměř úplně vyloučena močí po 6 hodinách a TEPA po 8 hodinách. Průměrný podíl thiotepy a jejích metabolitů v moči je 0,5 % pro nezměněný léčivý přípravek a monochlorotepa a 11 % pro TEPA a thiotepa-merkapturát.

Linearita/nelinearita

Neexistuje žádný jasný důkaz saturace mechanismu metabolické clearance ve vysokých dávkách thiotepy.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika vysoké dávky thiotepy u dětí od 2 do 12 let se nejeví jako odlišná od hodnot zaznamenaných u dětí, kterým bylo podáváno 75 mg/m², nebo u dospělých, jimž byly podávány stejné dávky.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na eliminaci thiotepy nebyl hodnocen.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na metabolismus a eliminaci thiotepy nebyl hodnocen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání nebyly provedeny. Bylo prokázáno, že thiotepa je *in vitro* a *in vivo* genotoxická a kancerogenní u myší a potkanů. Prokázalo se, že thiotepa snižuje fertilitu a ovlivňuje spermatogenezi u samců myší a poškozuje ovariální funkci u samic myší. Byla teratogenní u myší a potkanů a fetoletální u králíků. Tyto účinky byly pozorovány u dávek nižších, než jsou dávky používané u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Přípravek TEPADINA je v kyselém prostředí nestálý.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 8 hodin při uchovávání při teplotě 2–8 °C.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při uchovávání při teplotě 2–8 °C a po dobu 4 hodin při uchovávání při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a běžně by doba neměla být delší než výše uvedené hodnoty, pokud ředění proběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte a přepravujte chlazené (2–8 °C).
Chraňte před mrazem.

Po rekonstituci a naředění

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

TEPADINA 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s pryžovým uzávěrem (chlorobutylovým) obsahující 15 mg thiotepy.

Balení po 1 injekční lahvičce.

TEPADINA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s pryžovým uzávěrem (butylovým) obsahující 100 mg thiotepy.

Balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava přípravku TEPADINA

Je třeba dodržovat postupy pro řádné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a pro jejich likvidaci. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek je při zacházení a přípravě roztoků přípravku TEPADINA zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo náhodnému kontaktu s kůží nebo sliznicemi. V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit lokální reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku thiotepy s kůží, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou.

Rekonstituce přípravku TEPADINA 15 mg

Přípravek TEPADINA musí být rozpuštěn v 1,5 ml sterilní vody pro injekci.

Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky natáhněte 1,5 ml sterilní vody pro injekci.

Vstříkněte obsah stříkačky do lahvičky skrze gumovou zátku.

Odstraňte stříkačku a jehlu a ručně promíchejte převrácením lahvičky.

Použijte pouze bezbarvý roztok bez jakýchkoli částic. Rekonstituované roztoky mohou příležitostně vykazovat opalesceniakové roztoky mohou být přesto podávány.

Rekonstituce přípravku TEPADINA 100 mg

Přípravek TEPADINA musí být rozpuštěn v 10 ml sterilní vody pro injekci.

Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky natáhněte 10 ml sterilní vody na injekci.

Vstříkněte obsah stříkačky do lahvičky skrze gumovou zátku.

Odstraňte stříkačku a jehlu a ručně promíchejte převrácením lahvičky.

Použijte pouze bezbarvý roztok bez jakýchkoli částic. Rekonstituované roztoky mohou příležitostně vykazovat opalescenci takové roztoky mohou být přesto podávány.

Další ředění v infuzním vaku

Rekonstituovaný roztok je hypotonický a musí být před podáním dále naředěn v 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (nebo v 1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg) nebo v takovém objemu injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby byla získána konečná koncentrace přípravku TEPADINA mezi 0,5 a 1 mg/ml.

Podání

Infuzní roztok TEPADINA je třeba vizuálně zkontrolovat před podáním ohledně obsahu částic.

Roztoky obsahující sraženiny je třeba zlikvidovat.

Před každou infuzí a po každé infuzi je třeba zavedený katétr propláchnout přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Infuzní roztok musí být podáván pacientům používajícím infuzní set s in-line filtrem 0,2 µm.

Filtrování nemění účinnost roztoku.

Likvidace

Přípravek TEPADINA je pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itálie

Tel: +39-02 40700445

adienne@adienne.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/622/001

EU/1/10/622/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. března 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 17. listopadu 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPADINA 400 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden vak obsahuje thiotepum 400 mg.

Po rekonstituci rozpouštědlem obsahuje jeden ml roztoku thiotepum 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Po rekonstituci obsahuje vak 1 418 mg (61,6 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Prášek: bílý prášek.

Rozpouštědlo: čirý roztok, prostý viditelných částic, pH 4,5–7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TEPADINA je indikován v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky:

- spolu s celotělovým ozařováním nebo bez něho jako příprava před alogenní nebo autologní transplantaci hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u hematologických onemocnění u dospělých a dětských pacientů;
- v případě, kdy je vysoká dávka chemoterapie podporovaná HPCT vhodná k léčbě solidních nádorů u dospělých a dětských pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku TEPADINA musí být prováděno pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s přípravnou péčí před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Dávkování

Přípravek TEPADINA je podáván v rozdílných dávkách, v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky, pacientům s hematologickým onemocněním nebo se solidními nádory před HPCT.

Dávkování přípravku TEPADINA je u dospělých a dětských pacientů prováděno podle typu HPCT (autologní nebo alogenní) a podle onemocnění.

Dospělí

AUTOLOGNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (CNS)

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM PRSU

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM OVARIA

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 500 mg/m² (13,51 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GERMINÁLNÍ NÁDORY

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka u lymfomu je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 185 mg/m² (5 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Pediatrická populace

AUTOLOGNÍ HPCT

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (6 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka se pohybuje od 200 mg/m²/den (8 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

REFRAKTERNÍ CYTOPENIE

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

SRPKOVITÁ ANÉMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že thiotepa a její metabolity jsou slabě vylučovány v moči, úprava dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou renální insuficiencí se nedoporučuje. Doporučuje se nicméně opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Thiotepa nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že thiotepa je metabolizována hlavně játry, je třeba opatrnosti při používání thiotepy u pacientů s preexistující poruchou funkce jater, zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Úprava dávky se nedoporučuje u přechodných změn jaterních parametrů (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Podávání thiotepy nebylo u starších pacientů konkrétně zkoumáno. Nicméně v klinických studiích byla skupině pacientů nad 65 let podávána stejná kumulativní dávka jako ostatním pacientům. Úprava dávky nebyla považována za nutnou.

Způsob podání

Přípravek TEPADINA je určen pouze pro intravenózní podání. Přípravek TEPADINA musí být podáván kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem ve formě 2–4hodinové intravenózní infuze zavedené centrálním žilním katétre.

Vak se musí ze z hliníkového přebalu vyjmout až bezprostředně před použitím.

Úpravu dávky přípravku TEPADINA je v případě potřeby nutno provést podle konkrétního použití. Pokud je požadovaná vypočtená dávka vyšší než 400 mg, ale menší než její dvojnásobek, požadované množství přípravku TEPADINA 400 mg do vaku přidejte z injekčních lahviček pomocí vyhrazeného portu.

Pokud je vypočtená dávka nižší než 400 mg, nadbytečné množství plně rekonstituovaného roztoku (1 mg/ml) odeberte, nebo nastavte aplikované množství v mililitrech na infuzní pumpě.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit místní reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku roztoku thiotepy s kůží, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Současné podávání s vakcínou proti žluté zimnici a s živými virovými nebo bakteriálními vakcínami (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Důsledkem léčby thiotepou v doporučených dávkách a podle doporučeného rozvrhu je těžká myelosuprese vyskytující se u všech pacientů. Může se rozvinout závažná granulocytopenie, trombocytopenie, anémie nebo jakákoli jejich kombinace. Během léčby a až do úplného uzdravení je nutné provádět časté vyšetření kompletního krevního obrazu, včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů. V závislosti na klinickém stavu je třeba přistoupit k podání trombocytů a erytrocytů a rovněž k nasazení růstových faktorů, jako je faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF). Během léčby thiotepou a po dobu nejméně 30 dní po transplantaci se doporučuje každodenní vyšetření počtu leukocytů a trombocytů.

K prevenci a zvládnutí infekcí během neutropenického období má být zvaženo profylaktické nebo empirické použití antiinfektiv (antibakteriálních, antimykotických, antivirových).

Thiotepa nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že thiotepa je metabolizována hlavně játry, je třeba opatrnosti při používání thiotepy u pacientů s preexistující poruchou funkce jater, zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Při léčbě takovýchto pacientů se doporučuje, aby sérové transaminázy, alkalická fosfatáza a bilirubin byly po transplantaci pravidelně monitorovány kvůli včasnému zachycení hepatotoxicity.

Větší riziko venookluzivního onemocnění jater může být u pacientů, kteří před léčbou byli ozařováni, absolvovali tři nebo více cyklů chemoterapie, nebo před léčbou podstoupili transplantaci progenitorových buněk (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou srdečních onemocnění. U pacientů, kteří dostávají thiotepu, musí být srdeční funkce pravidelně sledována.

Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou onemocnění ledvin. Během léčby thiotepou je třeba zvážit pravidelné sledování funkce ledvin.

Thiotepa může vyvolat plicní toxicitu, jež může mít aditivní účinky k účinkům způsobeným dalšími cytotoxickými látkami (busulfan, fludarabin a cyklofosfamid) (viz bod 4.8).

Předchozí ozařování mozku a kraniospinální ozařování mohou přispět k závažným toxickým reakcím (např. encefalopatii).

Pacientovi musí být vysvětleno vyšší riziko sekundárních malignit při podávání thiotepy, známého kancerogenu u člověka.

Současné podávání živých atenuovaných vakcín (kromě vakcíny proti žluté zimnici), fenytoinu a fosfenytoinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Thiotepa nesmí být podávána současně s cyklofosfamidem, jsou-li oba přípravky používány ve stejné přípravné fázi léčby. Přípravek TEPADINA musí být podán po ukončení všech cyklofosfamidových infuzí (viz bod 4.5).

Během současného podávání thiotepy a inhibitorů CYP2B6 nebo CYP3A4 je třeba pacienty pečlivě klinicky sledovat (viz bod 4.5).

Jako většina alkylačních látek může thiotepa narušit mužskou nebo ženskou fertilitu. Pacienti (muži) mají před zahájením léčby využít kryoprezervaci spermatu a v průběhu léčby a rok po jejím ukončení nemají počít dítě (viz bod 4.6).

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 418 mg (61,6 mmol) sodíku ve vaku, což odpovídá 70,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Specifické interakce s thiotepou

Živé virové a bakteriální vakcíny nesmějí být podávány pacientům, kterým je podávána imunosupresivní chemoterapeutická látka, přičemž mezi přerušением léčby a očkováním musí být nejméně tři měsíce odstup.

Má se za to, že thiotepa je metabolizována pomocí CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání s inhibitory CYP2B6 (například klopidogrel a tiklopidin) nebo CYP3A4 (například azolová antimykotika, makrolidy, jako je erythromycin, klarithromycin, telithromycin, a inhibitory proteázy) mohou zvýšit plazmatické koncentrace thiotepy a potenciálně snížit koncentrace aktivního metabolitu TEPA. Současné podávání induktorů cytochromu P450 (jako je rifampicin, karbamazepin a fenobarbital) může zvýšit metabolismus thiotepy a vést k nárůstu plazmatických koncentrací aktivního metabolitu. V průběhu současného podávání thiotepy a těchto léčivých přípravků je tudíž třeba pacienty pečlivě klinicky monitorovat.

Thiotepa je pro CYP2B6 slabý inhibitor a může tím potenciálně zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných pomocí CYP2B6, jako je ifosfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz a cyklofosfamid. CYP2B6 katalyzuje metabolickou přeměnu cyklofosfamidu na jeho aktivní formu 4-hydroxycyklofosfamid (4-OHCP), a souběžné podávání thiotepy může tudíž vést ke snížení koncentrací aktivního 4-OHCP. V průběhu souběžného podávání thiotepy a těchto léčivých přípravků je tudíž třeba provádět klinické sledování.

Kontraindikace souběžného užívání

Vakcína proti žluté zimnici: riziko fatálního generalizovaného vakcínou vyvolaného onemocnění.

Obecně platí, že živé virové a bakteriální vakcíny nesmějí být podávány pacientům, kterým je podávána imunosupresivní chemoterapeutická látka, přičemž mezi přerušением léčby a očkováním musí být nejméně tři měsíce odstup.

Současné užívání se nedoporučuje

Živé atenuované vakcíny (vyjma žluté zimnice): riziko systémového onemocnění s možným fatálním vyústěním. Toto riziko se zvyšuje u pacientů s imunosupresí v důsledku jejich primárního onemocnění.

Pokud je to možné, je třeba použít místo těchto vakcín inaktivovanou virovou vakcínu (poliomyelitida).

Fenytoin: Riziko exacerbace konvulzí vznikající v důsledku snížené absorpce fenytoinu v trávicím traktu, jež je způsobena cytotoxickými léčivými přípravky, nebo riziko zvýšené toxicity a ztráty účinnosti cytotoxického léčivého přípravku v důsledku fenytoinem zvýšeného jaterního metabolismu.

Současné podávání je nutno zvážit

Cyklosporin, takrolimus: Excesivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferativního onemocnění.

Alkylační chemoterapeutické látky, včetně thiotepy, inhibují plazmatickou pseudocholinesterázu o 35 % až 70 %. Působení succinylcholinu může být prodlouženo o 5 až 15 minut.

Thiotepa nesmí být podávána současně s cyklofosfamidem, jsou-li oba přípravky používány ve stejné přípravné fázi léčby. Přípravek TEPADINA musí být podán po ukončení všech cyklofosfamidových infuzí.

Současné užívání thiotepy a jiných myelosupresivních nebo myelotoxických látek (tj. cyklofosfamidu, melfalanu, busulfanu, fludarabinu a treosulfanu) může znásobit riziko hematologických nežádoucích účinků z důvodu překrývajících se profilů toxicity těchto léčivých přípravků.

Interakce charakteristické pro všechny cytotoxické látky

Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy u pacientů s maligním nádorovým onemocněním se často používá antikoagulační léčba. Vysoká variabilita koagulačního stavu u pacientů s maligním nádorovým onemocněním a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií vyžaduje vyšší frekvenci monitorování INR (International Normalised Ratio), pokud bylo rozhodnuto léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci a před zahájením léčby je třeba provést těhotenský test. Pacienti (muži) nemají během léčby a rok po jejím ukončení počít dítě (viz bod 5.3).

Těhotenství

O použití thiotepy v období těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje. V preklinických studiích bylo prokázáno, že thiotepa - stejně jako většina alkylačních látek - způsobuje embryofetální letalitu a teratogenitu (viz bod 5.3). Thiotepa je proto během těhotenství kontraindikována.

Kojení

Není známo, zda se thiotepa vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k jejím farmakologickým vlastnostem a možné toxicitě pro kojené novorozence/kojence je kojení v průběhu léčby thiotepou kontraindikováno.

Fertilita

Stejně jako většina alkylačních látek může thiotepa narušit mužskou a ženskou fertilitu. Pacienti (muži) mají před zahájením léčby využít kryoprezervaci spermatu a v průběhu léčby a rok po jejím ukončení nemají počít dítě (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TEPADINA má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je pravděpodobné, že určité nežádoucí účinky thiotepy, jako je závrať, bolest hlavy a rozmazané vidění, mohou tyto schopnosti ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost thiotepy byla vyhodnocena pomocí přehledu nežádoucích účinků hlášených ve zveřejněných údajích z klinických studií. V těchto studiích dostávalo celkem 6 588 dospělých pacientů a 902 dětských pacientů thiotepu v přípravné fázi před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Závažné toxicity zahrnující krevní, jaterní a dýchací systém byly považovány za očekávané následky přípravné fáze a transplantace. Zahrnují infekce a reakci štetu proti hostiteli (GVHD), které i přes svou nepřímou souvislost, byly hlavními příčinami morbidit a mortality, obzvláště u alogenní HPCT.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v rozdílných léčebných režimech s thiotepou jsou: infekce, cytopenie, akutní reakce štetu proti hostiteli a chronická reakce štetu proti hostiteli, gastrointestinální poruchy, hemoragická cystitida a zánět sliznice.

Leukoencefalopatie

U dospělých a dětských pacientů po četných předchozích chemoterapiích, včetně léčby methotrexátem a radioterapie, byly po léčbě thiotepou hlášeny případy leukoencefalopatie. Některé případy byly fatální.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Dospělí

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s léčebnými režimy obsahujícími thiotepu, hlášené u dospělých pacientů ve více než jen v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. V každé skupině jsou četnosti nežádoucích účinků seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce infestace a	Zvýšená náchylnost k infekcím Sepsa		Syndrom toxického šoku	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Sekundární malignity související s léčbou		
Poruchy krve a lymfatického systému a	Leukopenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anémie Pancytopenie Granulocytopenie			
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce štěpu proti hostiteli Chronická reakce štěpu proti hostiteli	Hypersenzitivita		
Endokrinní poruchy		Hypopituitarismus		
Poruchy metabolismu a výživy a	Anorexie Snížená chuť k jídlu Hyperglykémie			
Psychiatrické poruchy	Stav zmatenosti Změny psychiky	Úzkost	Delirium Nervozita Halucinace Agitovanost	
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy Rozmazané vidění Encefalopatie Epileptický záchvat (křeče) Parestezie	Intrakraniální aneurysma Extrapiramidové poruchy Kognitivní poruchy Cerebrální krvácení		Leuko-encefalopatie
Poruchy oka	Konjunktivitida	Katarakta		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršení sluchu Ototoxicita Tinitus			
Srdeční poruchy	Arytmie	Tachykardie Srdeční selhání	Kardiomyopatie Myokarditida	
Cévní poruchy	Lymfedém Hypertenze	Hemoragie Embolie		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Syndrom idiopatické pneumonie Epistaxe	Plicní edém Kašel Pneumonitida	Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Ezofagitida Zvracení Průjem Dyspepsie Bolesti břicha Enteritida Kolitida	Zácpa Gastrointestinální perforace Ileus	Gastrointestinální vředy	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater Hepatomegalie Žloutenka			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Pruritus Alopecie	Erytém	Poruchy pigmentace Erythrodermická psoriáza	Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad Myalgie Artralgie			
Poruchy ledvin a močových cest	Hemoragická cystitida	Dysurie Oligurie Renální selhání Cystitida Hematurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Azoospermie Amenorea Vaginální krvácení	Menopauzální příznaky Ženská infertilita Mužská infertilita		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka Asténie Zimnice Generalizovaný edém Zánět v místě aplikace Bolest v místě aplikace Zánět sliznic	Multiorgánové selhání Bolest		
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina transamináz Zvýšená hladina amylázy v krvi	Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s léčebnými režimy obsahujícími thiotepu, hlášené u dětských pacientů ve více než jen v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. V každé skupině jsou četnosti nežádoucích účinků seřazeny dle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace	Zvýšená náchylnost k infekcím Sepsa	Troboctopenická purpura	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Sekundární malignity související s léčbou	
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anémie Pancytopenie Granulocytopenie		
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce štěpu proti hostiteli Chronická reakce štěpu proti hostiteli		
Endokrinní poruchy	Hypopituitarismus		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
	Hypogonadismus Hypotyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Hyperglykémie		
Psychiatrické poruchy	Změny psychiky	Duševní poruchy způsobené celkovým zdravotním stavem	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Encefalopatie Epileptický záchvat (křeče) Cerebrální krvácení Porucha paměti Paréza	Ataxie	Leuko- encefalopatie
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršení sluchu		
Srdeční poruchy	Zástava srdce	Kardiovaskulární insuficience Srdeční selhání	
Cévní poruchy	Hemoragie	Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Pneumonitida	Syndrom idiopatické pneumonie Plicní hemoragie Plicní edém Epistaxe Hypoxie Zástava dýchání	Pulmonální arteriální hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Zvracení Průjem Bolest břicha	Enteritida Střevní obstrukce	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater	Jaterní selhání	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Erytém Olupování kůže Poruchy pigmentace		Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova- Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Růstová retardace		
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močového měchýře	Renální selhání Hemoragická cystitida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka Zánět sliznic Bolest Multiorgánové selhání		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Vyšetření	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina transamináz Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální hodnoty krevních elektrolytů Proloužení protrombinového času	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné zkušenosti s předávkováním thiotepou. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, které lze očekávat v případě předávkování, jsou myeloablace a pancytopenie.

Není známo žádné antidotum thiotepy

Je třeba pečlivě sledovat hematologický stav a, je-li to z lékařského hlediska indikováno, zavést důkladná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, alkylační látky, ATC kód: L01AC01

Mechanismus účinku

Thiotepa je polyfunkční cytotoxická látka chemicky a farmakologicky příbuzná s dusíkatým yperitem. Radiomimetické působení thiotepy se odehrává pomocí uvolnění ethylen iminových radikálů, které, jako v případě léčby ozařováním, narušují vazby DNA, např. alkylací guaninu na N-7, rozbitím vazby mezi purinovou bází a cukrem a uvolněním alkylovaného guaninu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravná fáze léčby musí zabezpečit cytoredukcí a v ideálním případě vymýcení onemocnění. U thiotepy představuje odstranění kostní dřeně toxicitu, která omezuje její dávku, což dovoluje významně navýšit dávku s infuzí autologní HPCT. U alogenní transplantace hematopoetických progenitorových buněk musí být přípravná fáze léčby dostatečně imunosupresivní a myeloablativní, aby překonala odmítnutí štěpu hostitelem. V důsledku vysoce myeloablativních vlastností zvyšuje thiotepa u příjemce imunosupresi a myeloablaci, a tím zesiluje připojení štěpu (engraftment). To vyvažuje ztrátu účinků reakce štěpu proti leukemii související s reakcí štěpu proti hostiteli. Jako alkylační činidlo vyvolává thiotepa nejsilnější inhibici růstu nádorových buněk *in vitro* s nejmenším zvýšením koncentrace léčivého přípravku. V důsledku nepřítomnosti extramedulární toxicity i přes navyšování dávky nad dávky myelotoxické je thiotepa používána po desetiletí v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky před autologní a alogenní HPCT.

Výsledky publikovaných klinických studií podporujících účinnost thiotepy jsou shrnuty:

Autologní HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná fáze léčby, v níž je použita thiotepa, je myeloablativní.

Přežití bez známek onemocnění (disease free survival, DFS): Po pěti letech bylo hlášeno očekávaných 43 %, což potvrzuje, že přípravná fáze s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinným léčebným postupem v léčbě pacientů s hematologickými nemocněními.

Relaps: ve všech přípravných fázích s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů po více než 1 roce 60 % nebo nižší, což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost. V některých hodnocených přípravných fázích byl výskyt relapsů nižší než 60% rovněž hlášen po pěti letech.

Celkové přežití (overall survival, OS): celkové přežití se pohybovalo od 29 % do 87 % s fází následného sledování od 22 až do 63 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (regimen related mortality, RRM) a peritransplantační mortalita (transplant related mortality, TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 2,5 % do 29 %.

Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 21 % po 1 roce, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby zahrnující thiotepu pro autologní HPCT u dospělých pacientů s hematologickými onemocněními.

Solidní nádory

Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná fáze léčby, v níž je použita thiotepa, je myeloablativní.

Přežití bez známek onemocnění (DFS): hlášená procenta s následným sledováním delším než 1 rok potvrzují, že přípravná fáze s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů se solidními nádory.

Relaps: ve všech přípravných fázích s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů po více než 1 roce nižší než 60 %, což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost. V některých případech byl hlášený výskyt relapsů 35 % po pěti letech a 45 % po šesti letech.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 30 % do 87 % s fází následného sledování od 11,7 do 87 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 2 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 7,4 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro autologní HPCT u dospělých pacientů se solidními nádory.

Alogenní HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: přihojení štěpu bylo dosaženo (92 % – 100 %) ve všech hlášených přípravných fázích a má se za to, že k němu došlo v očekávanou dobu. Lze proto vyvodit, že přípravná fáze s použitím thiotepy je myeloablativní.

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD): všechny hodnocené přípravné fáze zajistily nízký výskyt akutní reakce štěpu proti hostiteli stupně III-IV (od 4 % do 24 %).

Přežití bez známek onemocnění (DFS): hlášená procenta s následným sledováním od 1 do 5 let potvrzují, že přípravná fáze s použitím thiotepy následovaná alogenní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů s hematologickými onemocněními.

Relaps: ve všech přípravných fázích s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů po více než 1 roce nižší než 40 % (což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost). V některých případech byl výskyt relapsů nižší než 40 % hlášený rovněž po 5 letech a 10 letech.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 31 % do 81 % s fází následného sledování od 7,3 až do 120 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny nízké hodnoty, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze s thiotepou u alogenní HPCT u dospělých pacientů s hematologickými onemocněními.

Pediatriká populace

Autologní HPCT

Solidní nádory

Engraftment: byl dosažen ve všech hlášených přípravných fázích s thiotepou.

Přežití bez známek onemocnění (DFS): v následném sledování probíhající od 36 do 57 měsíců se DFS ve sledovaných studiích pohybovalo v rozmezí od 46 % do 70 %. Vzhledem k tomu, že všichni pacienti byli léčeni pro vysoce rizikové solidní nádory, výsledky DFS potvrzují, že přípravné fáze s thiotepou následované autologní HPCT jsou účinnými léčebnými postupy v léčbě dětských pacientů se solidními nádory.

Relaps: ve všech hlášených přípravných fázích s thiotepou se výskyt relapsů po 12 až 57 měsících pohyboval v rozmezí od 33 % do 57 %. Vzhledem k tomu, že všichni pacienti mají rekurenci solidního nádoru nebo jeho špatnou prognózu, podporují tyto hodnoty účinnost přípravných fází založených na thiotepě.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 17 % do 84 % s fází následného sledování od 12,3 až do 99,6 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 26,7 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 18 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro autologní HPCT u dětských pacientů se solidními nádory.

Alogenní HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: příhojení štěpu bylo dosaženo ve všech hodnocených přípravných režimech léčby s thiotepou s poměrem úspěšnosti 96 % – 100 %. Hematologická obnova nastává v očekávané době.

Přežití bez známek onemocnění (DFS): bylo hlášeno 40 % – 75 % s následným sledováním delším než 1 rok. Výsledky DFS potvrzují, že přípravné fáze s thiotepou následované alogenní HPCT jsou účinnými léčebnými postupy v léčbě dětských pacientů s hematologickými onemocněními.

Relaps: ve všech hlášených přípravných režimech s thiotepou byl výskyt relapsů v rozmezí 15 % – 44 %. Tyto údaje potvrzují účinnost přípravných režimů založených na thiotepě u všech hematologických onemocnění.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 50 % do 100 % s fází následného sledování od 9,4 až do 121 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 2,5 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 30 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro alogenní HPCT u dětských pacientů s hematologickými onemocněními.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Thiotepa je nespolehlivě absorbována z gastrointestinálního traktu: nestabilita v kyselém prostředí znemožňuje podávat thiotepu perorálně.

Distribuce

Thiotepa je vysoce lipofilní látka. Po intravenózním podání se plazmatické koncentrace léčivé látky hodí pro dvoukompartmentový model s rychlou distribuční fází. Distribuční objem thiotepy je velký a je udáván v rozmezí od 40,8 l/m² do 75 l/m², což ukazuje na distribuci do celkové tělesné tekutiny. Zdánlivý distribuční objem thiotepy se jeví jako nezávislý na podané dávce. Volná frakce nevázaná na bílkoviny v plazmě činí 70–90 %; byla zaznamenána nevýznamná vazba thiotepy na gamma globulin a minimální vazba na albumin (10–30 %).

Po intravenózním podání je expozice léčivého přípravku v mozkomíšním moku téměř shodná s expozicí v plazmě; průměrná hodnota poměru AUC v mozkomíšním moku a plazmě je pro thiotepu 0,93. Koncentrace TEPA, prvního zaznamenaného aktivního metabolitu thiotepy, v mozkomíšním moku a plazmě převyšuje koncentrace původní látky.

Biotransformace

Thiotepa podléhá rychlému a rozsáhlému jaternímu metabolismu a metabolity mohou být zjištěny v moči během 1 hodiny po infuzi. Metabolity jsou aktivní alkylační látky, ale jejich roli

v protinádorovém působení thiotepy je třeba ještě objasnit. Thiotepa podléhá oxidativní desulfuraci izoenzymy CYP2B a CYP3A cytochromu P450 na hlavní a aktivní metabolit TEPA (triethylenfosforamid). Celkové vyloučené množství thiotepy a jejích identifikovaných metabolitů odpovídá za 54–100 % celkové alkylační aktivity, což naznačuje přítomnost dalších alkylujících metabolitů. Během přeměny GSH konjugátů na N-acetylcysteinové konjugáty jsou vytvořeny GSH, cysteinylglycin a cysteinové konjugáty. Tyto metabolity se nenacházejí v moči a, pokud jsou vytvořeny, jsou pravděpodobně vylučovány žlučí nebo jsou jako přechodné metabolity rychle přeměněny na thiotepa-merkapturát.

Eliminace

Celková clearance thiotepy se pohybuje v rozmezí od 11,4 do 23,2 l/hod/m². Eliminační poločas kolísá od 1,5 do 4,1 hodin. Identifikované metabolity TEPA, monochlorotepa a thiotepa-merkapturát jsou všechny vylučovány močí. Thiotepa je téměř úplně vyloučena močí po 6 hodinách a TEPA po 8 hodinách. Průměrný podíl thiotepy a jejích metabolitů v moči je 0,5 % pro nezměněný léčivý přípravek a monochlorotepa a 11 % pro TEPA a thiotepa-merkapturát.

Linearita/nelinearita

Neexistuje žádný jasný důkaz saturace mechanismu metabolické clearance ve vysokých dávkách thiotepy.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika vysoké dávky thiotepy u dětí od 2 do 12 let se nejeví jako odlišná od hodnot zaznamenaných u dětí, kterým bylo podáváno 75 mg/m², nebo u dospělých, jimž byly podávány stejné dávky.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na eliminaci thiotepy nebyl hodnocen.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na metabolismus a eliminaci thiotepy nebyl hodnocen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání nebyly provedeny.

Bylo prokázáno, že thiotepa je *in vitro* a *in vivo* genotoxická a kancerogenní u myši a potkanů.

Prokázalo se, že thiotepa snižuje fertilitu a ovlivňuje spermatogenezi u samců myši a poškozuje ovariální funkci u samic myši. Byla teratogenní u myši a potkanů a fetoletální u králíků. Tyto účinky byly pozorovány u dávek nižších, než jsou dávky používané u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Žádné

Rozpouštědlo

Chlorid sodný

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek TEPADINA je v kyselém prostředí nestálý.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Inaktivovaný vak

2 roky.

Po aktivaci vaku a rekonstituci

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit ihned po aktivaci a rekonstituci.

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného přípravku v aktivovaném vaku byla prokázána po dobu 48 hodin při uchovávání při teplotě 2–8 °C a po dobu 6 hodin při teplotě 25 °C.

Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než výše uvedené hodnoty, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a přepravujte chlazené (2–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vak v hliníkovém přebalu, aby byl chráněn před aktivací.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek TEPADINA se dodává jako dvoukomorový vak obsahující v jedné komoře 400 mg prášku a v druhé 400 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Vak je vyroben z vícevrstvého blokového kopolymeru polyolefinu a styrenu a je osazen třemi hadičkami ze stejného materiálu s různými uzavíracími systémy:

- šroubovací port (polypropylen);
- konektor s víčkem bezjehlového portu, který se skládá z uzávěru luer lock (silikon/polykarbonát) a víčka konektoru (polypropylen);
- slepý port, který se používá pouze při výrobě (lyofilizaci); je vyroben z polypropylenu, uzavřen chlorbutylovou zátkou a utěsněn hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Vak je zabalen v hliníkovém přebalu.

Velikost balení: 1 vak.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava přípravku TEPADINA

Je třeba dodržovat postupy pro řádné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a pro jejich likvidaci. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek je při zacházení a přípravě roztoků přípravku TEPADINA zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo náhodnému kontaktu s kůží nebo sliznicemi. V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit lokální reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku roztoku thiotepy s kůží, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou.

Aktivace a rekonstituce

Přípravek TEPADINA 400 g musí být rekonstituován ve 400 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/l (0,9 %). Konečný rekonstituovaný roztok vznikne po protržení přepážkového svaru dvoukomorového vaku a smíchání obsahu obou komor (prášku a rozpouštědla) tak, aby došlo k úplnému rozpuštění prášku.

Po rekonstituci v rozpouštědle obsahuje jeden ml roztoku 1 mg thiotepy.

Lze použít pouze bezbarvé roztoky bez jakýchkoli částic.

Úpravy dávky vypočtené podle pokynů (bod 4.2)

K zajištění správné dávky může být zapotřebí část roztoku ubrat nebo doplnit takto:

- *odebrání (pokud je požadovaná dávka nižší než 400 mg)*
podle potřeby odeberte příslušný objem rekonstituovaného roztoku (1 mg/ml) kalibrovanou stříkačkou z portu luer (krok 5 návodu k použití v příbalové informaci) nebo nastavte potřebný počet ml k podání na infuzní pumpě;
- *přidání (pokud je požadovaná dávka vyšší než 400 mg)*
příslušný objem rekonstituovaného roztoku z injekčních lahviček přípravku TEPADINA 15 mg nebo 100 mg (10 mg/ml) aplikujte do infuzního vaku TEPADINA 400 mg přes vyhrazený port luer (krok 5 návodu k použití v příbalové informaci).

Podání

Infuzní roztok TEPADINA je třeba vizuálně zkontrolovat ohledně obsahu částic před podáním. Rostoky obsahující sraženiny je třeba zlikvidovat.

Před každou infuzí a po každé infuzi je třeba zavedený katétr propláchnout přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Infuzní roztok musí být podáván pacientům pomocí infuzního setu s in-line filtrem 0,2 µm. Filtrování nemění účinnost roztoku.

Likvidace

Přípravek TEPADINA je pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/622/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. března 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 17. listopadu 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE>**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (Viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPADINA 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
thiotepum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje thiotepum 15 mg. Po rozpuštění v 1,5 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml thiotepum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po rekonstituci použijte do 8 hodin, pokud je přípravek uchováván v chladničce.
Po naředění použijte do 24 hodin, pokud je přípravek uchováván v chladničce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8 °C). Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/622/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

TEPADINA 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

TEPADINA 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
thiotepum
Intravenozní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

15 mg

6. JINÉ

ADIENNE S.r.l. S.U.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPADINA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
thiotepum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje thiotepum 100 mg. Po rozpuštění v 10 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml thiotepum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po rekonstituci použijte do 8 hodin, pokud je přípravek uchováván v chladničce.
Po naředění použijte do 24 hodin, pokud je přípravek uchováván v chladničce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8 °C). Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 1920867 Caponago (MB) Itálie
adienne@adienne.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/622/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

TEPADINA 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

TEPADINA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
thiotepum
Intravenozní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

6. JINÉ

ADIENNE S.r.l. S.U.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPADINA 400 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok
thiotepum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak obsahuje thiotepum 400 mg.
Po rekonstituci rozpouštědlem obsahuje jeden ml roztoku thiotepum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rozpouštědlo: chlorid sodný a voda pro injekci.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem
Jeden vak obsahuje 400 mg thiotepy a 400 ml rozpouštědla
1 vak

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci.
Protrhněte svar a prášek a rozpouštědlo jemně promíchejte.

Před použitím si přečtěte další pokyny a doporučenou dávku v příbalové informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po aktivaci vaku a rekonstituci: Další informace najdete v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vak v hliníkovém přebalu, aby byl přípravek chráněn před aktivací.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/622/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

TEPADINA 400 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Hliníkový přebal

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPADINA 400 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem thiotepum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak obsahuje thiotepum 400 mg.
Po rekonstituci rozpouštědlem obsahuje jeden ml roztoku thiotepum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rozpouštědlo: chlorid sodný a voda pro injekci.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem
Jeden vak obsahuje 400 mg thiotepy a 400 ml rozpouštědla
1 vak

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci.
Protrhněte svar a prášek a rozpouštědlo jemně promíchejte.

Před použitím si přečtěte další pokyny a doporučenou dávku v příbalové informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po aktivaci vaku a rekonstituci: Další informace najdete v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vak v hliníkovém přebalu, aby byl přípravek chráněn před aktivací.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/622/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek na vnitřním vaku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TEPADINA 400 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem thiotepum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak obsahuje thiotepum 400 mg.
Po rekonstituci rozpouštědlem obsahuje jeden ml roztoku thiotepum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rozpouštědlo: chlorid sodný a voda pro injekci.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

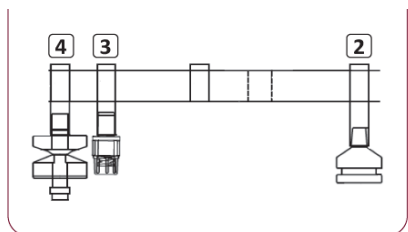
Prášek pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem
Jeden vak obsahuje 400 mg thiotepy a 400 ml rozpouštědla
1 vak

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci.
Protrhněte svar a prášek a rozpouštědlo jemně promíchejte.

Před použitím si přečtěte další pokyny a doporučenou dávku v příbalové informaci.

- 2 – Slepý port (tento port NIKDY nepoužívejte)
- 3 – Port luer (pro úpravu dávky a infuzi léku)
- 4 – Šroubovací port (pro infuzi léku)



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po aktivaci vaku a rekonstituci: Další informace najdete v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vak v hliníkovém přebalu, aby byl přípravek chráněn před aktivací.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/622/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

17 JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18 JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

TEPADINA 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok thiotepum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek TEPADINA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TEPADINA používat
3. Jak se přípravek TEPADINA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TEPADINA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je TEPADINA a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku TEPADINA je thiotepa, která patří do skupiny léků nazývaných alkylační látky.

Přípravek TEPADINA se používá k přípravě pacientů na transplantaci kostní dřeně. Působí tak, že ničí buňky kostní dřeně. Umožní to transplantaci nových buněk kostní dřeně (hematopoetických progenitorových buněk), které pak tělu umožní, aby vytvořilo zdravé krvinky. Přípravek TEPADINA je určen k použití u dospělých, dětí a dospívajících.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TEPADINA používat

Nepoužívejte přípravek TEPADINA

- jestliže jste alergický(á) na thiotepu,
- jestliže jste těhotná nebo si myslíte, že můžete být těhotná,
- jestliže kojíte,
- jestliže dostáváte vakcínu proti žluté zimnici či vakcíny obsahující živé viry nebo bakterie.

Upozornění a opatření

Upozorněte svého lékaře, jestliže:

- máte potíže s játry nebo ledvinami,
- máte srdeční nebo plicní potíže,
- máte záchvaty/křeče (epilepsii) nebo jste je měl(a) v minulosti (zejména pokud jste léče(a) fenytoinem nebo fosfenytoinem).

Jelikož TEPADINA ničí buňky kostní dřeně, které odpovídají za tvorbu krvinek, budou Vám v průběhu léčby pravidelně prováděny krevní testy ke zjištění počtu krvinek.

K prevenci a zvládnutí infekcí budete muset užívat antiinfektiva (přípravky k léčbě infekce).

Přípravek TEPADINA může být příčinou jiného druhu nádoru v budoucnosti. Lékař Vám toto riziko objasní.

Další léčivé přípravky a přípravek TEPADINA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, sdělte to svému lékaři dříve, než Vám bude přípravek TEPADINA podán. Přípravek TEPADINA nesmíte používat během těhotenství.

Ženy i muži užívající přípravek TEPADINA musí v průběhu léčby používat účinné metody antikoncepce. Muži nemají počít dítě během léčby přípravkem TEPADINA a rok po jejím ukončení.

Není známo, zda je tento léčivý přípravek vylučován do mateřského mléka. Z důvodu bezpečnosti nesmí ženy během léčby přípravkem TEPADINA kojit.

Přípravek TEPADINA může mít nepříznivý vliv na mužskou a ženskou plodnost. Pacienti (muži) se mají před zahájením léčby poradit o uchování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je pravděpodobné, že určité nežádoucí účinky thiotey, jako je závrať, bolest hlavy a rozmazané vidění, mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se takový nežádoucí účinek vyskytne, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné stroje.

3. Jak se přípravek TEPADINA používá

Lékař vypočte Vaši dávku podle plochy povrchu Vašeho těla nebo tělesné hmotnosti a podle Vašeho onemocnění.

Jak se přípravek TEPADINA podává

Přípravek TEPADINA podává kvalifikovaný zdravotnický pracovník po rozředění obsahu jedné injekční lahvičky jako nitrožilní infuze (kapačka do žíly). Infuze bude trvat 2–4 hodiny.

Četnost podání

Infuze budete dostávat každých 12 nebo 24 hodin. Délka léčby může trvat až 5 dní. Četnost podání a délka léčby závisí na Vašem onemocnění.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky léčby přípravkem TEPADINA nebo transplantačního postupu mohou zahrnovat

- snížení počtu krvinek v krvi (zamýšlený účinek léku při přípravě na transplantační infuzi),
- infekce,
- poruchy jater včetně ucpání jaterní žíly,
- štěp bojuje s Vaším tělem (reakce štěpu proti hostiteli),
- komplikace dýchání.

Lékař bude pravidelně sledovat krevní obraz a jaterní enzymy, aby tyto nežádoucí účinky odhalil a léčil.

Nežádoucí účinky přípravku TEPADINA se mohou vyskytnout s určitými frekvencemi, které jsou definovány následovně:

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 pacienta z 10)

- zvýšená náchylnost k infekcím
- zánětlivý stav celého těla (sepsy)
- snížený počet bílých krvinek, destiček a červených krvinek (anémie)
- transplantované buňky bojují s Vaším tělem (reakce štěpu proti hostiteli)
- závrať, bolest hlavy, rozmazané vidění
- nekontrolovaný třes těla (křeče, epileptická záchvat)
- pocit brnění, píchání nebo znecitlivění (parestézie)
- částečná ztráta hybnosti
- zástava srdce
- pocit na zvracení, zvracení, průjem
- zánět ústní sliznice (mukositida)
- podrážděný žaludek, jícn, střevo
- zánět tlustého střeva
- anorexie, snížená chuť k jídlu
- vysoká hladina glukózy v krvi
- kožní vyrážka, svědění, olupování kůže
- porucha kožní pigmentace (neplést se žloutenkou – viz níže)
- zčervenání kůže (erytém)
- vypadávání vlasů
- bolest zad a břicha, bolest
- bolest svalů a kloubů
- abnormální elektrická aktivita v srdci (arytmie)
- zánět plicní tkáně
- zvětšení jater
- změny funkcí orgánů
- ucpání jaterní žíly (venookluzivní onemocnění jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- zhoršení sluchu
- ucpání mízních (lymfatických) cest
- vysoký krevní tlak
- zvýšené hladiny jaterních, ledvinných a trávicích enzymů
- abnormální hodnoty krevních elektrolytů
- zvýšení tělesné hmotnosti
- horečka, celková slabost, zimnice
- krvácení (hemoragie)
- krvácení z nosu
- celkový otoky způsobené zadržováním tekutin (edém)
- bolest nebo zánět v místě injekce
- infekce očí (zánět spojivek)
- snížení počtu spermií
- krvácení z pochvy
- absence menstruačního krvácení (amenorhea)
- ztráta paměti
- opožďování v hmotnostním a výškovém růstu
- špatná funkce močového měchýře
- nedostatečná tvorba testosteronu
- nedostatečná tvorba hormonu štítné žlázy
- snížená činnost hypofýzy (podvěsku mozkového)
- stav zmatenosti

Časté nežádoucí účinky (postihují až 1 pacienta z 10)

- úzkost, zmatenost
- abnormální výduť jedné z mozkových tepen (nitrolební aneurysma)
- zvýšená hladina kreatininu
- alergické reakce
- ucpání krevních cév (embolie)
- poruchy srdečního rytmu
- nedostatečnost srdce a cév
- kardiovaskulární nedostatečnost
- nedostatek kyslíku
- hromadění tekutiny v plicích (plicní edém)
- plicní krvácení
- zástava dýchání
- krev v moči (hematurie) a středně těžká porucha funkce ledvin
- zánět močového měchýře
- nepříjemné pocity při močení a snížená tvorba moči (disurie a oligurie)
- zvýšené množství dusíkatých sloučenin v krevním řečišti (zvýšení BUN)
- katarakta (šedý zákal oka)
- jaterní nedostatečnost
- krvácení do mozku
- kašel
- zácpa a žaludeční nevolnost
- ucpání střev
- proděravění žaludku
- změny svalového napětí
- hrubý nedostatek koordinace svalových pohybů
- modřiny způsobené nízkým počtem krevních destiček
- příznaky přechodu (menopauzy)
- nádory (další primární malignity)
- abnormální funkce mozku
- mužská a ženská neplodnost

Méně časté nežádoucí účinky (postihují až 1 pacienta ze 100)

- zánět a olupování kůže (erythrodermická lupénka)
- delirium, nervozita, halucinace, neklid
- vředy v žaludku a střevech
- zánět srdeční svalové tkáně (myokarditida)
- abnormální stav srdečního svalu (kardiomyopatie)

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- zvýšený krevní tlak v plicních tepnách (cévách) (plicní arteriální hypertenze)
- závažné poškození kůže (např. vážné léze, puchýře atd.), které může zasahovat celý povrch těla a dokonce ohrožovat život
- poškození části mozku (tzv. bílé hmoty), které může ohrožovat život (leukoencefalopatie).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek TEPADINA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „Použitelné do:“ Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8 °C).
Chraňte před mrazem.

Po rekonstituci je přípravek stabilní po dobu 8 hodin, je-li uchováván při teplotě 2–8 °C.

Po naředění je přípravek stabilní po dobu 24 hodin, je-li uchováván při teplotě 2–8 °C, a po 4 hodiny, pokud je uchováván při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek TEPADINA obsahuje

- Léčivou látkou je thiotepum. Jedna injekční lahvička obsahuje thiotepum 15 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml thiotepum 10 mg (10 mg/ml).
- Přípravek TEPADINA neobsahuje žádné jiné pomocné látky.

Jak přípravek TEPADINA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek TEPADINA je bílý krystalický prášek dodávaný ve skleněné injekční lahvičce obsahující thiotepum 15 mg.

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv
Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

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

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

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

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

NÁVOD NA PŘÍPRAVU**TEPADINA 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok**

Thiotepum

Přečtěte si tento návod před přípravou a podáním přípravku TEPADINA.

1. ÚPRAVA BALENÍ

Přípravek TEPADINA je dodáván jako 15 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok. Přípravek TEPADINA musí být před podáním rekonstituován a dále naředěn.

2. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI PŘÍPRAVKU A PRO ZACHÁZENÍ S NÍM

Obecně

Zacházení s protinádorovými léčivými přípravky (cytostatiky) a jejich likvidace by měly probíhat podle stanoveného protokolu. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním. Stejně jako u jiných cytotoxických látek je při zacházení a přípravě roztoků přípravku TEPADINA zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo náhodnému kontaktu s kůží nebo sliznicemi. V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit místní reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku thiotepy s kůží, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou.

Výpočet dávky přípravku TEPADINA

Přípravek TEPADINA se podává v rozdílných dávkách, v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky před transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u pacientů s hematologickým onemocněním nebo se solidními nádory.

Dávkování přípravku TEPADINA je u dospělých a dětských pacientů prováděno podle typu HPCT (autologní nebo alogenní) a podle onemocnění.

Dávkování u dospělých

AUTOLOGNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY (CNS)

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) a je rozdělena do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM PRSU

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) a je rozdělena do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM OVARIA

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 500 mg/m² (13,51 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GERMINÁLNÍ NÁDORY

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) a je rozdělena do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka u lymfomu je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělena do dvou denních infuzí před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 185 mg/m² (5 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) a je rozdělena do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělena do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Dávkování u dětských pacientů

AUTOLOGNÍ HPCT

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (6 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka se pohybuje od 200 mg/m²/den (8 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

REFRAKTERNÍ CYTOPENIE

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

SRPKOVITÁ ANÉMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Rekonstituce

Přípravek TEPADINA musí být rozpuštěn v 1,5 ml sterilní vody pro injekci.

Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky natáhněte 1,5 ml sterilní vody na injekci.

Vstříkněte obsah stříkačky do lahvičky skrze gumovou zátku.

Odstraňte stříkačku a jehlu a ručně promíchejte převrácením lahvičky.

Použijte pouze bezbarvý roztok bez jakýchkoli částic. Rekonstituované roztoky mohou příležitostně vykazovat opalescenci; takové roztoky mohou být přesto podávány.

Další ředění v infuzním vaku

Rekonstituovaný roztok je hypotonický a musí být před podáním dále naředěn v 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (nebo v 1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg) nebo v takovém objemu injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby byla získána konečná koncentrace přípravku TEPADINA mezi 0,5 a 1 mg/ml.

Podání

Infuzní roztok přípravku TEPADINA musí být před podáním podroben vizuální kontrole, aby se zjistilo, zda neobsahuje částice či nežádoucí zbarvení. Roztoky obsahující sraženiny je třeba zlikvidovat.

Infuzní roztok musí být podáván pacientům používajícím infuzní set s in-line filtrem 0,2 µm. Filtrování nemění účinnost roztoku.

Přípravek TEPADINA je třeba podávat asepticky jako 2–4hodinovou infuzi při pokojové teplotě (cca 25 °) a za normálních světelných podmínek.

Před každou infuzí a po každé infuzi je třeba zavedený katétr propláchnout přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Likvidace

Přípravek TEPADINA je pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: Informace pro uživatele

TEPADINA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok thiotepum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek TEPADINA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TEPADINA používat
3. Jak se přípravek TEPADINA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TEPADINA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je TEPADINA a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku TEPADINA je thiotepa, která patří do skupiny léků nazývaných alkylační látky.

Přípravek TEPADINA se používá k přípravě pacientů na transplantaci kostní dřeně. Působí tak, že ničí buňky kostní dřeně. Umožní to transplantaci nových buněk kostní dřeně (hematopoetických progenitorových buněk), které pak tělu umožní, aby vytvořilo zdravé krvinky. Přípravek TEPADINA je určen k použití u dospělých, dětí a dospívajících.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TEPADINA užívat

Nepoužívejte přípravek TEPADINA

- jestliže jste alergický(á) na thiotepu,
- jestliže jste těhotná nebo si myslíte, že můžete být těhotná,
- jestliže kojíte,
- jestliže dostáváte vakcínu proti žluté zimnici či vakcíny obsahující živé viry nebo bakterie.

Upozornění a opatření

Upozorněte svého lékaře, jestliže:

- máte potíže s játry nebo ledvinami,
- máte srdeční nebo plicní potíže,
- máte záchvaty/křeče (epilepsii) nebo jste je měl(a) v minulosti (zejména pokud jste léče(a) fenytoinem nebo fosfenytoinem).

Jelikož TEPADINA ničí buňky kostní dřeně, které odpovídají za tvorbu krvinek, budou Vám v průběhu léčby pravidelně prováděny krevní testy ke zjištění počtu krvinek.

K prevenci a zvládnutí infekcí budete muset užívat antiinfektiva (přípravky k léčbě infekce).

Přípravek TEPADINA může být příčinou jiného druhu nádoru v budoucnosti. Lékař Vám toto riziko objasní.

Další léčivé přípravky a přípravek TEPADINA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte/používáte, které jste v nedávné době užíval(a)/používal(a) nebo které možná budete užívat/používat

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, sdělte to svému lékaři dříve, než vám bude přípravek TEPADINA podán. Přípravek TEPADINA nesmíte používat během těhotenství.

Ženy i muži užívající přípravek TEPADINA musí v průběhu léčby používat účinné metody antikoncepce. Muži nemají počít dítě během léčby přípravkem TEPADINA a rok po jejím ukončení.

Není známo, zda je tento léčivý přípravek vylučován do mateřského mléka. Z důvodu bezpečnosti nesmí ženy během léčby přípravkem TEPADINA kojit.

Přípravek TEPADINA může mít nepříznivý vliv na mužskou a ženskou plodnost. Pacienti (muži) se mají před zahájením léčby poradit o uchování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je pravděpodobné, že určité nežádoucí účinky thiotepy, jako je závrať, bolest hlavy a rozmazané vidění, mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se takový nežádoucí účinek vyskytne, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné stroje.

3. Jak se přípravek TEPADINA používá

Lékař vypočte Vaši dávku podle plochy povrchu Vašeho těla nebo tělesné hmotnosti a podle Vašeho onemocnění.

Jak se přípravek TEPADINA podává

Přípravek TEPADINA podává kvalifikovaný zdravotnický pracovník po rozředění obsahu jedné injekční lahvičky jako nitrožilní infuze (kapačka do žíly). Infuze bude trvat 2–4 hodiny.

Četnost podání

Infuze budete dostávat každých 12 nebo 24 hodin. Délka léčby může trvat až 5 dní. Četnost podání a délka léčby závisí na Vašem onemocnění.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky léčby přípravkem TEPADINA nebo transplantačního postupu mohou zahrnovat

- snížení počtu krvinek v krvi (zamýšlený účinek léku při přípravě na transplantační infuzi),
- infekce,
- poruchy jater včetně ucpání jaterní žíly,
- štěp bojuje s Vaším tělem (reakce štěpu proti hostiteli),
- komplikace dýchání.

Lékař bude pravidelně sledovat krevní obraz a jaterní enzymy, aby tyto nežádoucí účinky odhalil a léčil.

Nežádoucí účinky přípravku TEPADINA se mohou vyskytnout s určitými frekvencemi, které jsou definovány následovně:

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 pacienta z 10)

- zvýšená náchylnost k infekcím
- zánětlivý stav celého těla (sepsa)
- snížený počet bílých krvinek, destiček a červených krvinek (anémie)
- transplantované buňky bojují s Vaším tělem (reakce štěpu proti hostiteli)
- závrať, bolest hlavy, rozmazané vidění
- nekontrolovaný třes těla (křeče, epileptická záchvat)
- pocit brnění, píchání nebo znecitlivění (parestázie)
- částečná ztráta hybnosti
- zástava srdce
- pocit na zvracení, zvracení, průjem
- zánět ústní sliznice (mukositida)
- podrážděný žaludek, jícn, střevo
- zánět tlustého střeva
- anorexie, snížená chuť k jídlu
- vysoká hladina glukózy v krvi
- kožní vyrážka, svědění, olupování kůže
- porucha kožní pigmentace (neplést se žloutenkou – viz níže)
- zčervenání kůže (erytém)
- vypadávání vlasů
- bolest zad a břicha, bolest
- bolest svalů a kloubů
- abnormální elektrická aktivita v srdci (arytmie)
- zánět plicní tkáně
- zvětšení jater
- změny funkcí orgánů
- ucpaní jaterní žíly (venookluzivní onemocnění jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- zhoršení sluchu
- ucpaní mízních (lymfatických) cest
- vysoký krevní tlak
- zvýšené hladiny jaterních, ledvinných a trávicích enzymů
- abnormální hodnoty krevních elektrolytů
- zvýšení tělesné hmotnosti
- horečka, celková slabost, zimnice
- krvácení (hemoragie)
- krvácení z nosu
- celkovýotoky způsobené zadržováním tekutin (edém)
- bolest nebo zánět v místě injekce
- infekce očí (zánět spojivek)
- snížení počtu spermií
- krvácení z pochvy
- absence menstruačního krvácení (amenorea)
- ztráta paměti
- opožďování v hmotnostním a výškovém růstu
- špatná funkce močového měchýře
- nedostatečná tvorba testosteronu
- nedostatečná tvorba hormonu štítné žlázy
- snížená činnost hypofýzy (podvěsku mozkového)
- stav zmatenosti

Časté nežádoucí účinky (postihují až 1 pacienta z 10)

- úzkost, zmatenost
- abnormální výduť jedné z mozkových tepen (nitrolební aneurysma)
- zvýšená hladina kreatininu
- alergické reakce
- ucpání krevních cév (embolie)
- poruchy srdečního rytmu
- nedostatečnost srdce a cév
- kardiovaskulární nedostatečnost
- nedostatek kyslíku
- hromadění tekutiny v plicích (plicní edém)
- plicní krvácení
- zástava dýchání
- krev v moči (hematurie) a středně těžká porucha funkce ledvin
- zánět močového měchýře
- nepříjemné pocity při močení a snížená tvorba moči (disurie a oligurie)
- zvýšené množství dusíkatých sloučenin v krevním řečišti (zvýšení BUN)
- katarakta (šedý zákal oka)
- jaterní nedostatečnost
- krvácení do mozku
- kašel
- zácpa a žaludeční nevolnost
- ucpání střev
- proděravění žaludku
- změny svalového napětí
- hrubý nedostatek koordinace svalových pohybů
- modřiny způsobené nízkým počtem krevních destiček
- příznaky přechodu (menopauzy)
- nádory (další primární malignity)
- abnormální funkce mozku
- mužská a ženská neplodnost

Méně časté nežádoucí účinky (postihují až 1 pacienta ze 100)

- zánět a olupování kůže (erytrodermická lupénka)
- delirium, nervozita, halucinace, neklid
- vředy v žaludku a střevech
- zánět srdeční svalové tkáně (myokarditida)
- abnormální stav srdečního svalu (kardiomyopatie)

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- zvýšený krevní tlak v plicních tepnách (cévách) (plicní arteriální hypertenze)
- závažné poškození kůže (např. vážné léze, puchýře atd.), které může zasahovat celý povrch těla a dokonce ohrožovat život
- poškození části mozku (tzv. bílé hmoty), které může ohrožovat život (leukoencefalopatie).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek TEPADINA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8 °C).
Chraňte před mrazem.

Po rekonstituci je přípravek stabilní po dobu 8 hodin, je-li uchováván při teplotě 2–8 °C.

Po naředění je přípravek stabilní po dobu 24 hodin, je-li uchováván při teplotě 2–8°C, a po dobu 4 hodin, pokud je uchováván při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek TEPADINA obsahuje

- Léčivou látkou je thiotepum. Jedna injekční lahvička obsahuje thiotepum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml thiotepum 10 mg (10 mg/ml).
- Přípravek TEPADINA neobsahuje žádné jiné pomocné látky.

Jak přípravek TEPADINA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek TEPADINA je bílý krystalický prášek dodávaný ve skleněné injekční lahvičce obsahující thiotepum 100 mg.

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itálie

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

Deutschland

Accord Healthcare GmbH

Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

Accord Healthcare B.V.

Tel: +31 30 850 6014

Eesti

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

NÁVOD NA PŘÍPRAVU

TEPADINA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Thiotepum

Přečtěte si tento návod před přípravou a podáním přípravku TEPADINA.

1. ÚPRAVA BALENÍ

Přípravek TEPADINA je dodáván jako 100 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok. Přípravek TEPADINA musí být před podáním rekonstituován a dále naředěn.

2. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecně

Zacházení s protinádorovými léčivými přípravky (cytostatiky) a jejich likvidace by měly probíhat podle stanoveného protokolu. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek je při zacházení a přípravě roztoků přípravku TEPADINA zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo náhodnému kontaktu s kůží nebo sliznicemi. V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit místní reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku thiotepy s kůží, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou.

Výpočet dávky přípravku TEPADINA

Přípravek TEPADINA se podává v rozdílných dávkách, v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky před transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u pacientů s hematologickým onemocněním nebo se solidními nádory.

Dávkování přípravku TEPADINA je u dospělých a dětských pacientů prováděno podle typu HPCT (autologní nebo alogenní) a podle onemocnění.

Dávkování u dospělých

AUTOLOGNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (CNS)

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM PRSU

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM OVARIA

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 500 mg/m² (13,51 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GERMINÁLNÍ NÁDORY

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka u lymfomu je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 185 mg/m² (5 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných

před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Dávkování u dětských pacientů

AUTOLOGNÍ HPCT

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (6 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka se pohybuje od 200 mg/m²/den (8 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

REFRAKTERNÍ CYTOPENIE

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

SRPKOVITÁ ANÉMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Rekonstituce

Přípravek TEPADINA musí být rozpuštěn v 10 ml sterilní vody na injekci.

Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky vytáhněte 10 ml sterilní vody na injekci.

Vstříkněte obsah stříkačky do lahvičky skrze gumovou zátku.

Odstraňte stříkačku a jehlu a ručně promíchejte převrácením lahvičky.

Použijte pouze bezbarvý roztok bez jakýchkoli částic. Rekonstituované roztoky mohou příležitostně vykazovat opalizaci; takové roztoky mohou být přesto podávány.

Další ředění v infuzním vaku

Rekonstituovaný roztok je hypotonický a musí být před podáním dále naředěn v 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (nebo v 1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg) nebo v takovém objemu injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby byla získána konečná koncentrace přípravku TEPADINA mezi 0,5 a 1 mg/ml.

Podání

Infuzní roztok přípravku TEPADINA musí být před podáním podroben vizuální kontrole, aby se zjistilo, zda neobsahuje částice či nežádoucí zbarvení. Roztoky obsahující sraženiny je třeba zlikvidovat.

Infuzní roztok musí být podáván pacientům používajícím infuzní set s in-line filtrem 0,2 µm. Filtrování nemění účinnost roztoku.

Přípravek TEPADINA je třeba podávat asepticky jako 2–4hodinovou infuzi při pokojové teplotě (cca 25 °C) a za normálních světelných podmínek.

Před každou infuzí a po každé infuzi je třeba zavedený katétr propláchnout přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Likvidace

Přípravek TEPADINA je pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: Informace pro uživatele

TEPADINA 400 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok thiotepum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek TEPADINA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TEPADINA používat
3. Jak se přípravek TEPADINA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TEPADINA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je TEPADINA a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku TEPADINA je thiotepa, která patří do skupiny léků nazývaných alkylační látky.

Přípravek TEPADINA se používá k přípravě pacientů na transplantaci kostní dřeně. Působí tak, že ničí buňky kostní dřeně. Umožní to transplantaci nových buněk kostní dřeně (hematopoetických progenitorových buněk), které pak tělu umožní, aby vytvořilo zdravé krvinky. Přípravek TEPADINA je určen k použití u dospělých, dětí a dospívajících.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TEPADINA používat

Nepoužívejte přípravek TEPADINA

- jestliže jste alergický(á) na thiotepu,
- jestliže jste těhotná nebo si myslíte, že můžete být těhotná,
- jestliže kojíte,
- jestliže dostáváte vakcínu proti žluté zimnici či vakcíny obsahující živé viry nebo bakterie.

Upozornění a opatření

Upozorněte svého lékaře, jestliže:

- máte potíže s játry nebo ledvinami,
- máte srdeční nebo plicní potíže,
- máte záchvaty/křeče (epilepsii) nebo jste je měl(a) v minulosti (zejména pokud jste léčen(a) fenytoinem nebo fosfenytoinem).

Jelikož TEPADINA ničí buňky kostní dřeně, které odpovídají za tvorbu krvinek, budou Vám v průběhu léčby pravidelně prováděny krevní testy ke zjištění počtu krvinek.

K prevenci a zvládnutí infekcí budete muset užívat antiinfektiva (přípravky k léčbě infekce).

Přípravek TEPADINA může být příčinou jiného druhu nádoru v budoucnosti. Lékař Vám toto riziko objasní.

Další léčivé přípravky a přípravek TEPADINA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, sdělte to svému lékaři dříve, než Vám bude přípravek TEPADINA podán. Přípravek TEPADINA nesmíte používat během těhotenství.

Ženy i muži užívající přípravek TEPADINA musí v průběhu léčby používat účinné metody antikoncepce. Muži nemají počít dítě během léčby přípravkem TEPADINA a rok po jejím ukončení.

Není známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Z důvodu bezpečnosti nesmí ženy během léčby přípravkem TEPADINA kojit.

Přípravek TEPADINA může mít nepříznivý vliv na mužskou a ženskou plodnost. Pacienti (muži) se mají před zahájením léčby poradit o uchování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je pravděpodobné, že určité nežádoucí účinky thiotepy, jako je závrať, bolest hlavy a rozmazané vidění, mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pokud se takový nežádoucí účinek vyskytne, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné stroje.

Přípravek TEPADINA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 418 mg (61,6 mmol) sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom vaku. To odpovídá 70,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek TEPADINA používá

Lékař vypočte Vaši dávku podle plochy povrchu Vašeho těla nebo tělesné hmotnosti a podle Vašeho onemocnění.

Jak se přípravek TEPADINA podává

Přípravek TEPADINA podává kvalifikovaný zdravotnický pracovník po přípravě (rekonstituci) obsahu vaku jako nitrožilní infuzi (kapačka do žíly). Infuze bude trvat 2–4 hodiny.

Četnost podání

Infuze budete dostávat každých 12 nebo 24 hodin. Délka léčby může trvat až 5 dní. Četnost podání a délka léčby závisí na Vašem onemocnění.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky léčby přípravkem TEPADINA nebo transplantačního postupu mohou zahrnovat

- snížení počtu krvinek v krvi (zamýšlený účinek léku při přípravě na transplantační infuzi),
- infekce,
- poruchy jater včetně ucpání jaterní žíly,
- štěp bojuje s Vaším tělem (reakce štěpu proti hostiteli),
- komplikace dýchání.

Lékař bude pravidelně sledovat krevní obraz a jaterní enzymy, aby tyto nežádoucí účinky odhalil a léčil.

Nežádoucí účinky přípravku TEPADINA se mohou vyskytnout s určitými frekvencemi, které jsou definovány následovně:

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 pacienta z 10)

- zvýšená náchylnost k infekcím
- zánětlivý stav celého těla (sepsa)
- snížený počet bílých krvinek, destiček a červených krvinek (anémie)
- transplantované buňky bojují s Vaším tělem (reakce štěpu proti hostiteli)
- závrať, bolest hlavy, rozmazané vidění
- nekontrolovaný třes těla (křeče, epileptický záchvat)
- pocit brnění, píchání nebo znecitlivění (parestézie)
- částečná ztráta hybnosti
- zástava srdce
- pocit na zvracení, zvracení, průjem
- zánět ústní sliznice (mukositida)
- podrážděný žaludek, jícn, střevo
- zánět tlustého střeva
- anorexie, snížená chuť k jídlu
- vysoká hladina glukózy v krvi
- kožní vyrážka, svědění, olupování kůže
- porucha kožní pigmentace (neplést se žloutenkou – viz níže)
- zčervenání kůže (erytém)
- vypadávání vlasů
- bolest zad a břicha, bolest
- bolest svalů a kloubů
- abnormální elektrická aktivita v srdci (arytmie)
- zánět plicní tkáně
- zvětšení jater
- změny funkcí orgánů
- ucpání jaterní žíly (venookluzivní onemocnění jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- zhoršení sluchu
- ucpání mizních (lymfatických) cest
- vysoký krevní tlak
- zvýšené hladiny jaterních, ledvinných a trávicích enzymů
- abnormální hodnoty krevních elektrolytů
- zvýšení tělesné hmotnosti
- horečka, celková slabost, zimnice
- krvácení (hemoragie)
- krvácení z nosu
- celkový otok způsobený zadržováním tekutin (edém)
- bolest nebo zánět v místě injekce
- infekce očí (zánět spojivek)
- snížení počtu spermií
- krvácení z pochvy
- absence menstruačního krvácení (amenorea)
- ztráta paměti
- opožďování v hmotnostním a výškovém růstu
- špatná funkce močového měchýře
- nedostatečná tvorba testosteronu
- nedostatečná tvorba hormonu štítné žlázy
- snížená činnost hypofýzy (podvěsku mozkového)
- stav zmatenosti

Časté nežádoucí účinky (postihují až 1 pacienta z 10)

- úzkost, zmatenost
- abnormální výduť jedné z mozkových tepen (nitrolební aneurysma)
- zvýšená hladina kreatininu
- alergické reakce
- ucpání krevních cév (embolie)
- poruchy srdečního rytmu
- srdeční nedostatečnost
- nedostatečnost srdce a cév
- nedostatek kyslíku
- hromadění tekutiny v plicích (plicní edém)
- plicní krvácení
- zástava dýchání
- krev v moči (hematurie) a středně těžká porucha funkce ledvin
- zánět močového měchýře
- nepříjemné pocity při močení a snížená tvorba moči (disurie a oligurie)
- zvýšené množství dusíkatých sloučenin v krevním řečišti (zvýšení BUN)
- katarakta (šedý zákal oka)
- jaterní nedostatečnost
- krvácení do mozku
- kašel
- zácpa a žaludeční nevolnost
- ucpání střev
- proděravění žaludku
- změny svalového napětí
- hrubý nedostatek koordinace svalových pohybů
- modřiny způsobené nízkým počtem krevních destiček
- příznaky přechodu (menopauzy)
- nádory (další primární malignity)
- abnormální funkce mozku
- mužská a ženská neplodnost

Méně časté nežádoucí účinky (postihují až 1 pacienta ze 100)

- zánět a olupování kůže (erytrodermická lupénka)
- delirium, nervozita, halucinace, neklid
- vředy v žaludku a střevech
- zánět srdeční svalové tkáně (myokarditida)
- abnormální stav srdečního svalu (kardiomyopatie)

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- zvýšený krevní tlak v plicních tepnách (cévách) (plicní arteriální hypertenze)
- závažné poškození kůže (např. vážné léze, puchýře atd.), které může zasahovat celý povrch těla a dokonce ohrožovat život
- poškození části mozku (tzv. bílé hmoty), které může ohrožovat život (leukoencefalopatie).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek TEPADINA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, štítku hliníkového přebalu a na vaku za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vak v hliníkovém přebalu, aby byl chráněn před aktivací.

Po aktivaci a rekonstituci vaku je přípravek stabilní po dobu 48 hodin, je-li uchováván při teplotě 2–8 °C, a po 6 hodin, pokud je uchováván při teplotě 25 °C.
Z mikrobiologického hlediska má být je přípravek nutno ihned použít.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek TEPADINA obsahuje

- Léčivou látkou je thiotepum.

Jeden vak obsahuje thiotepum 400 mg.

Po rekonstituci rozpouštědlem obsahuje jeden ml roztoku thiotepum 1 mg.

- Dalšími složkami jsou chlorid sodný a voda pro injekci (viz bod 2 „TEPADINA obsahuje sodík“).

Jak přípravek TEPADINA vypadá a co obsahuje toto balení

TEPADINA se dodává jako dvoukomorový vak obsahující 400 mg thiotepu a 400 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Po rekonstituci vak obsahuje čirý a bezbarvý infuzní roztok.

Vak je zabalen v hliníkovém přebalu.

Krabička obsahuje jeden vak.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itálie

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

Deutschland

Accord Healthcare GmbH

Nederland

Accord Healthcare B.V.

Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

Accord Healthcare Italia Srl

Τηλ: + 39 02 943 23 700

España

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

France

Accord Healthcare France SAS

Tél: +33 (0)320 401 770

Hrvatska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Ireland

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0)1271 385257

Ísland

Accord Healthcare AB

Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

Accord Healthcare Italia Srl

Tel: +39 02 943 23 700

Κύπρος

Accord Healthcare S.L.U.

Τηλ: + 34 93 301 00 64

Latvija

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Tel: +31 30 850 6014

Norge

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

Accord Healthcare GmbH

Tel: +43 (0)662 424899-0

Polska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Portugal

Accord Healthcare, Unipessoal Lda

Tel: +351 214 697 835

România

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Slovenija

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Slovenská republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Suomi/Finland

Accord Healthcare Oy

Puh/Tel: + 358 10 231 4180

Sverige

Accord Healthcare AB

Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord-UK Ltd

Tel: +44 (0)1271 385257

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

NÁVOD NA PŘÍPRAVU

TEPADINA 400 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok thiotepum

Přečtěte si tento návod před přípravou a podáním přípravku TEPADINA.

1. BALENÍ

Vak obsahuje thiotepum 400 mg.

Po rekonstituci rozpouštědlem obsahuje jeden ml roztoku thiotepum 1 mg.

Přípravek TEPADINA je před podáním nutno rekonstituovat.

2. DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

Výpočet dávky přípravku TEPADINA

Přípravek TEPADINA se podává v rozdílných dávkách, v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky před transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u pacientů s hematologickým onemocněním nebo se solidními nádory.

Dávkování přípravku TEPADINA je u dospělých a dětských pacientů prováděno podle typu HPCT (autologní nebo alogenní) a podle onemocnění.

Úpravu dávky přípravku TEPADINA je v případě potřeby nutno provést podle konkrétního použití.

Pokud je požadovaná vypočtená dávka vyšší než 400 mg, ale menší než její dvojnásobek, požadované množství přípravku TEPADINA 400 mg se do vaku přidá z injekčních lahviček přípravku TEPADINA pomocí vyhrazeného portu luer (krok 5 návodu k použití v příbalové informaci).

Pokud je vypočtená dávka nižší než 400 mg, nadbytečné množství plně rekonstituovaného roztoku (1 mg/ml) se odebere nebo se nastaví aplikované množství v mililitrech na infuzní pumpě.

Dávkování u dospělých

AUTOLOGNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (CNS)

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) a je rozdělena do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM PRSU

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) a je rozdělena do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

KARCINOM OVARIA

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 500 mg/m² (13,51 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GERMINÁLNÍ NÁDORY

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) a je rozdělena do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LYMFOM

Doporučená dávka u lymfomu je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělena do dvou denních infuzí před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 185 mg/m² (5 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) a je rozdělena do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělena do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Dávkování u dětských pacientů

AUTOLOGNÍ HPCT

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (6 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

LEUKEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

THALASEMIE

Doporučená dávka se pohybuje od 200 mg/m²/den (8 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

REFRAKTERNÍ CYTOPENIE

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze.

GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

SRPKOVITÁ ANÉMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze.

Aktivace vaku a rekonstituce

Přípravek TEPADINA musí být rekonstituován ve 400 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/l (0,9 %). Konečný rekonstituovaný roztok vznikne po protřetí přepážkového svaru dvoukomorového vaku a smíchání obsahu obou komor (prášku a rozpouštědla) tak, aby došlo k úplnému rozpuštění prášku.

Po rekonstituci v rozpouštědle obsahuje jeden ml roztoku 1 mg thiotepy.

Lze použít pouze bezbarvé roztoky bez jakýchkoli částic.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti.

Podání

Infuzní roztok přípravku TEPADINA musí být před podáním podroben vizuální kontrole, aby se zjistilo, zda neobsahuje částice či nežádoucí zbarvení. Roztoky obsahující sraženiny je třeba zlikvidovat.

Infuzní roztok musí být podáván pacientům pomocí infuzního setu s in-line filtrem 0,2 µm. Filtrování nemění účinnost roztoku.

Přípravek TEPADINA je třeba podávat asepticky jako 2–4hodinovou infuzi při pokojové teplotě (cca 25 °C) a za normálních světelných podmínek.

Před každou infuzí a po každé infuzi je třeba zavedený katétr propláchnout přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

3. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI PŘÍPRAVKU A PRO ZACHÁZENÍ S NÍM

Obecně

Zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidace mají probíhat podle stanoveného protokolu. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek je při zacházení a přípravě roztoků přípravku TEPADINA zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo náhodnému kontaktu s kůží nebo sliznicemi. V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit lokální reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku roztoku thiotepy s kůží, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou.

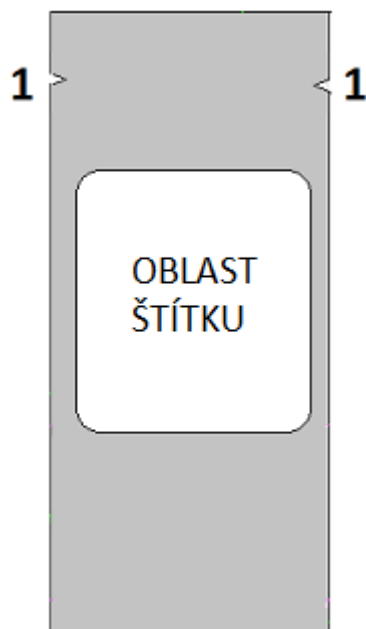
Likvidace

Přípravek TEPADINA je pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

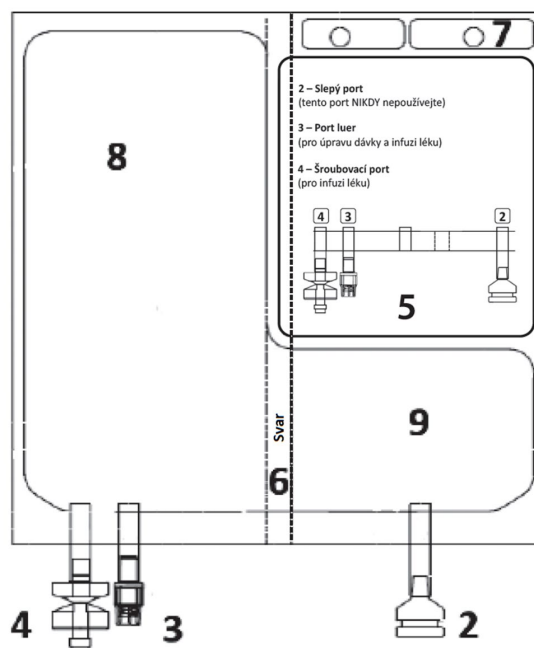
Obr. A

1 – Zářez na vnějším obalu



Obr. B

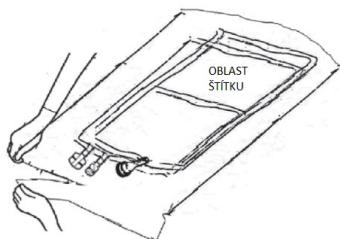
- 2 – Slepý port (tento port NIKDY nepoužívejte)**
- 3 – Port luer**
- 4 – Šroubovací port**
- 5 – Štítek**
- 6 – Svar (k aktivaci je nutno jej protrhnout)**
- 7 – Otvor (pro zavěšení vaku)**
- 8 – Komora s rozpouštědlem**
- 9 – Komora s práškem**



1 – SEJMĚTE VNĚJŠÍ OBAL

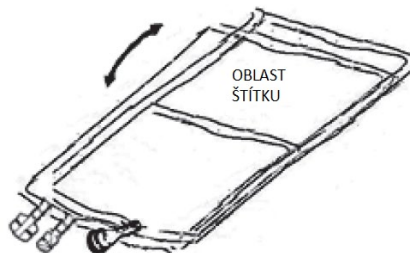
- Před otevřením umístěte vak na čistý a stabilní povrch.
- Roztrhněte vnější obal od zářezu umístěného poblíž portů (**obr. A – bod 1**).
- Roztrhněte krátké strany obalu podle **obr. C**, abyste se dostali k vaku uvnitř.

Obr. C



- Vyjměte dvoukomorový pružný vak z hliníkového sekundárního obalu a rozložte vak podle **obr. D**.

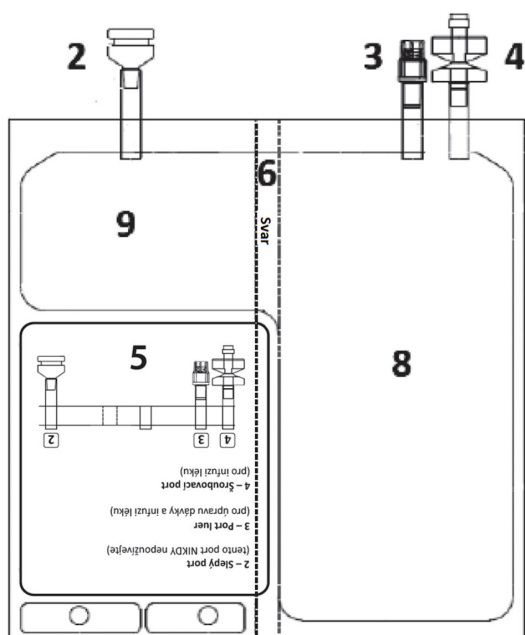
Obr. D



2 – PŘED AKTIVACÍ VAK ZKONTROLUJTE.

Umístěte vak na čistý a stabilní povrch textem nahoru a porty směrem od Vás, podle **obr. E**. Zkontrolujte, zda z portů **2, 3, 4** a z komory **8, 9** neuniká žádná tekutina či přípravek. Zkontrolujte neporušenost přepážkového svaru **6** a nepřítomnost tekutiny v komoře **9**.

Obr. E

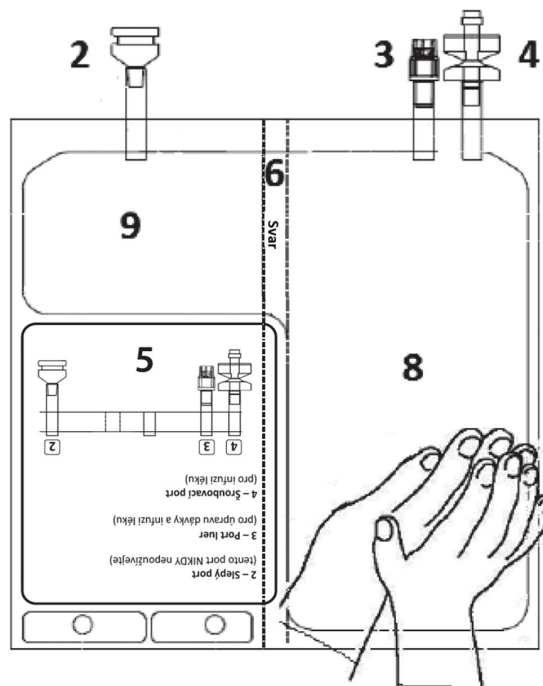


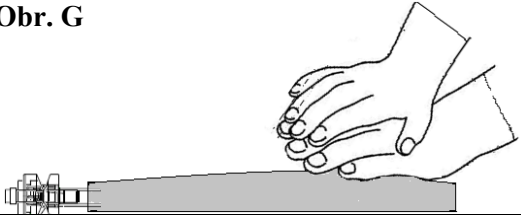
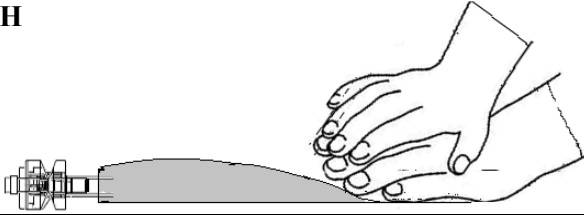

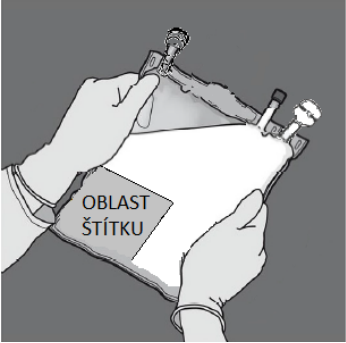
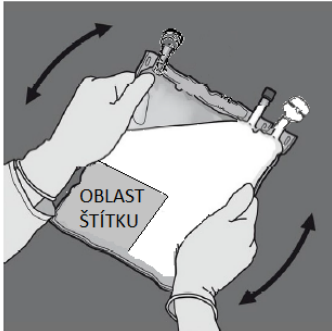
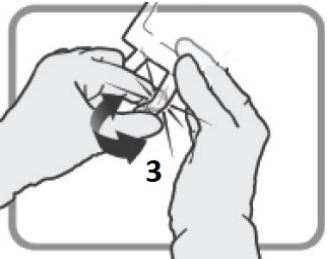
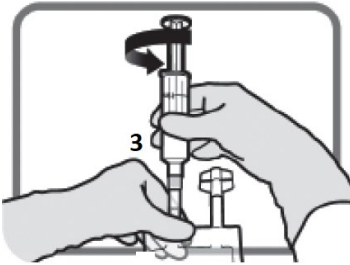
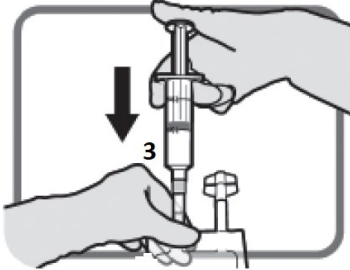
3 – AKTIVUJTE VAK

Přiložte obě ruce na spodní část komory **8** (podle **obr. F**).

Pevně a rovnoměrně tlačte, dokud nedojde k úplnému protržení přepážkového svaru **6** a aktivaci (až 5 sekund).

Obr. F

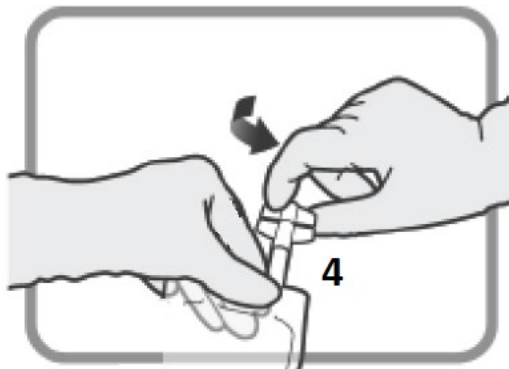


VAK PŘED AKTIVACÍ	VAK PO AKTIVACI	
<p>Obr. G</p> 	<p>Obr. H</p> 	
<p>Netlačte příliš silně a nerolujte.</p>	<p>Obr. I</p> 	
4 – ZKONTROLUJTE AKTIVACI VAKU.		
<p>Zkontrolujte úplné protržení přepážkového svaru 6 a aktivaci. Dojde k propojení komor 8 a 9.</p> <p>Obr. J</p> 	<p>Jemně promíchávejte, dokud se přípravek úplně nerozpustí.</p> <p>Obr. K</p> 	
5. ÚPRAVA DÁVKY - viz body 2. „Dávkování a způsob podání“ a 3. „Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním“		
<p>Pokud je potřeba dávku upravit, vyhledejte luer port 3. Sejměte z něj plastové víčko.</p> <p>Obr. L</p> 	<p>Otočením připevněte stříkačku s kónusem luer lock podle obr. M. Na portu 3 nepoužívejte stříkačky bez kónusu luer lock.</p> <p>Obr. M</p>  <p>Zkontroluje správné zašroubování spoje a utáhněte.</p>	<p>Upravte dávku podle bodů 2 a 3.</p> <p>Obr. N</p>  <p>Po dokončení stříkačku otočením uvolněte.</p> <p>Před zahájením infuze uzavřete port 3 plastovým víčkem.</p>

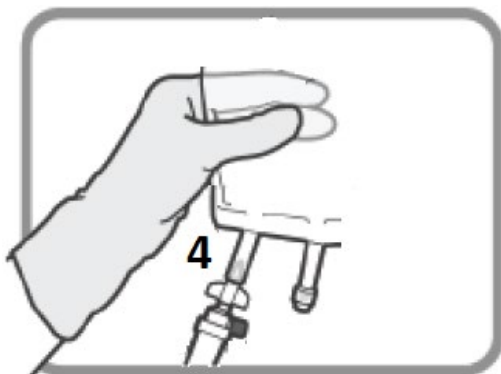
6. PŘIPOJENÍ – Infuzní set lze k vaku připojit přes konektor s kónusem luer nebo konektor s trnem.

VARIANTA A – PŘIPOJENÍ POMOCÍ TRNU

Pokud používáte infuzní set vybavený trnem, vyhledejte šroubovací port 4. Před zavedením portu odšroubujte plastové víčko.



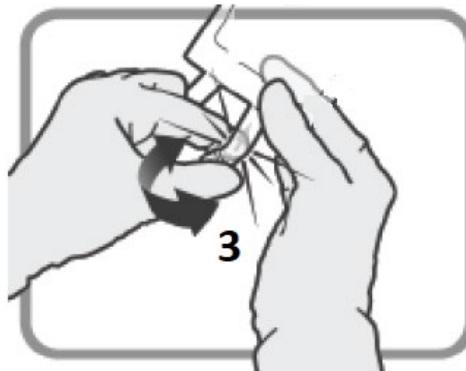
Obr. O
Zaveďte konektor s trnem.



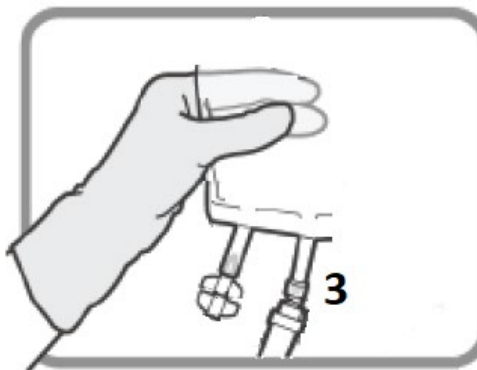
Obr. P

MOŽNOST B – PŘIPOJENÍ PŘES KÓNUS LUER

Pokud používáte infuzní set vybavený konektorem luer, vyhledejte luer port 3. Před připojením konektoru sejměte z portu 3 plastové víčko.



Obr. Q
Zaveďte konektor luer.



Obr. R
Zkontrolujte správné zašroubování spoje a utáhněte.

7. ZAVĚSTE VAK

Zavěste vak za otvor 7.

Obr. S

