

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TEPADINA 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão

TEPADINA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TEPADINA 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco de pó para injectáveis contém 15 mg de tiotepa.

Após reconstituição com 1,5 ml de água para preparações injectáveis, cada ml da solução contém 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

TEPADINA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco de pó para injectáveis contém 100 mg de tiotepa.

Após reconstituição com 10 ml de água para preparações injectáveis, cada ml da solução contém 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

Para obter a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó cristalino branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TEPADINA é indicado, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos:

- com ou sem irradiação corporal total (ICT), como tratamento de condicionamento antes de transplante alogénico ou autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) nas doenças hematológicas em doentes adultos e pediátricos;
- quando a quimioterapia de dose elevada com suporte para TCPH é adequada para o tratamento de tumores sólidos em doentes adultos e pediátricos.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração de TEPADINA tem de ser supervisionada por um médico com experiência no tratamento de condicionamento antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas.

Posologia

TEPADINA é administrado em doses diferentes, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, em doentes com doenças hematológicas ou tumores sólidos antes do TCPH.

A posologia de TEPADINA é indicada, em doentes adultos e pediátricos, de acordo com o tipo de TCPH (autólogo ou alogénico) e doença.

Adultos

TCPH AUTÓLOGO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 2 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DA MAMA

A dose recomendada varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 3 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DOS OVÁRIOS

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada em 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DAS CÉLULAS GERMINATIVAS

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada no linfoma é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

População pediátrica

TCPH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 150 mg/m²/dia (6 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada varia de 200 mg/m²/dia (8 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia), dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CITOPENIA REFRACTÁRIA

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

DOENÇAS GENÉTICAS

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

ANEMIA FALCIFORME

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Populações especiais

Disfunção renal

Não foram realizados estudos em doentes com disfunção renal. Na medida em que a tiotepa e os respectivos metabolitos são pouco excretados na urina, não se recomenda um ajuste de dose nos doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Contudo, recomenda-se precaução (ver secções 4.4 e 5.2).

Disfunção hepática

A tiotepa não foi estudada em doentes com disfunção hepática. Na medida em que a tiotepa é principalmente metabolizada através do fígado, é necessário tomar as devidas precauções quando este medicamento é utilizado em doentes com disfunção preexistente da função hepática, sobretudo nos doentes com disfunção hepática grave. O ajuste de dose não é recomendado em caso de alterações transitórias dos parâmetros hepáticos (ver secção 4.4).

Idosos

A administração de tiotepa não foi especificamente estudada em doentes idosos. Contudo, em estudos clínicos, uma percentagem de doentes com idade superior a 65 anos recebeu a mesma dose cumulativa que os outros doentes. Não foi considerado necessário qualquer ajuste de dose.

Modo de administração

TEPADINA tem deser administrado por um profissional de saúde qualificado sob a forma de uma perfusão intravenosa ao longo de 2 a 4 horas através de um cateter venoso central.

Cada frasco para injectáveis tem deser reconstituído com 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) ou 10 ml (TEPADINA 100 mg) de água estéril para preparações injectáveis. O volume total dos frascos reconstituídos a administrar deve em seguida ser diluído em 500 ml da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes da administração (1 000 ml no caso de a dose ser superior a 500 mg). Em crianças, se a dose for inferior a 250 mg, pode ser utilizado um volume apropriado da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de modo a obter uma concentração final de TEPADINA entre 0,5 e 1 mg/ml. Para instruções acerca da reconstituição e diluição subsequente do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Podem ocorrer reacções tóxicas associadas à exposição accidental a tiotepa. Por conseguinte, é aconselhável o uso de luvas na preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre accidentalmente em contacto com a pele, esta tem deser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre accidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas tem deser lavadas cuidadosamente com água (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância activa.

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

Utilização concomitante com a vacina contra a febre amarela e vacinas de bactérias e vírus vivos (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A consequência do tratamento com tiotepa de acordo com a dose e o regime recomendados é a mielossupressão profunda, que ocorre em todos os doentes. Pode verificar-se o desenvolvimento de trombocitopenia, anemia ou granulocitopenia grave, ou qualquer combinação das mesmas. É necessário realizar frequentemente hemogramas completos, incluindo contagens diferenciais dos glóbulos brancos, e contagens de plaquetas durante o tratamento e até à recuperação. Deve utilizar-se o suporte de plaquetas e glóbulos vermelhos e recorrer-se a factores de crescimento, como o factor de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF), conforme for indicado em termos médicos. Recomenda-se a realização diária de contagens de glóbulos brancos e de plaquetas durante a terapêutica com tiotepa e, após o transplante, durante pelo menos 30 dias.

Deve ponderar-se a utilização profiláctica ou empírica de anti-infecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para a prevenção e o controlo das infecções durante o período neutropénico.

A tiotepa não foi estudada em doentes com disfunção hepática. Na medida em que a tiotepa é metabolizada principalmente através do fígado, é necessário tomar as devidas precauções quando é utilizada em doentes com disfunção preexistente da função hepática, sobretudo nos doentes com disfunção hepática grave. Aquando do tratamento de tais doentes, recomenda-se a monitorização regular das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas após o transplante, para uma detecção precoce de hepatotoxicidade.

Os doentes que tenham recebido anteriormente radioterapia, igual ou superior a três ciclos de quimioterapia, ou transplante prévio de células progenitoras, podem ter risco acrescido de doença veno-oclusiva hepática (ver secção 4.8).

É necessário tomar as devidas precauções nos doentes com historial de doenças cardíacas e a função cardíaca tem deser regularmente monitorizada nos doentes que estejam a receber tiotepa.

É necessário tomar as devidas precauções nos doentes com historial de doenças renais e tem deser considerada uma monitorização periódica da função renal durante a terapêutica com tiotepa.

A tiotepa pode induzir toxicidade pulmonar, que pode ser aditiva em relação aos efeitos causados por outros agentes citotóxicos (bussulfano, fludarabina e ciclofosfamida) (ver secção 4.8).

Uma irradiação cerebral ou crânio-espinal prévia pode contribuir para reacções tóxicas graves (por exemplo, encefalopatia).

O risco acrescido de uma malignidade secundária com tiotepa, um carcinogénio conhecido nos seres humanos, deve ser explicado ao doente.

Não é recomendada a utilização concomitante com vacinas vivas atenuadas (excepto as vacinas da febre amarela), fenitoína e fosfenitoína (ver secção 4.5).

A tiotepa não tem deser administrada concomitantemente com ciclofosfamida quando ambos os medicamentos estão presentes no mesmo tratamento de condicionamento. TEPADINA tem deser administrado depois de concluída qualquer perfusão de ciclofosfamida (ver secção 4.5).

Durante a utilização concomitante de tiotepa e inibidores de CYP2B6 ou CYP3A4, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados a nível clínico (ver secção 4.5).

Tal como a maioria dos fármacos alquilantes, a tiotepa pode reduzir a fertilidade masculina ou feminina. Os doentes do sexo masculino devem recorrer à criopreservação do esperma antes do início da terapêutica e não devem ter filhos enquanto estiverem em tratamento e durante o ano que se segue à interrupção do tratamento (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interacções específicas com tiotepa

As vacinas de bactérias e vírus vivos não tem deser administradas a um doente que esteja a receber um fármaco quimioterapêutico imunossupressor e tem dedecorrer pelo menos três meses entre a suspensão da terapêutica e a vacinação.

A tiotepa parece ser metabolizada através de CYP2B6 e CYP3A4. A administração concomitante com inibidores de CYP2B6 (por exemplo, clopidogrel e ticlopidina) ou de CYP3A4 (por exemplo, antifúngicos de tipo azol, macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina e inibidores da protease) pode aumentar as concentrações plasmáticas de tiotepa e potencialmente diminuir as concentrações do metabolito activo TEPA. A administração concomitante de indutores do citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina, fenobarbital) pode aumentar o metabolismo da tiotepa, levando a concentrações plasmáticas aumentadas do metabolito activo. Por conseguinte, durante a utilização concomitante de tiotepa e destes medicamentos, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados a nível clínico.

A tiotepa é um inibidor fraco da CYP2B6 e, por essa razão, pode aumentar as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas através da CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropiomefavirenz e ciclofosfamida. A CYP2B6 catalisa a conversão metabólica da ciclofosfamida na respectiva forma activa 4-hidroxíciclofosfamida (4-OHCP) e, como tal, a administração concomitante de tiotepa pode conduzir a concentrações diminuídas de 4-OHCP activa. Por conseguinte, é necessária monitorização clínica durante a utilização concomitante de tiotepa e destes medicamentos.

Contra-indicações relativas a utilização concomitante

Vacina contra a febre amarela: risco de doença generalizada e mortal induzida pela vacina.

Em termos mais gerais, as vacinas de bactérias e vírus vivos não tem deser administradas a um doente que esteja a receber um fármaco quimioterapêutico imunossupressor e tem dedecorrer pelo menos três meses entre a suspensão da terapêutica e a vacinação.

Utilização concomitante não recomendada

As vacinas vivas atenuadas (excepto a vacina contra a febre amarela): risco de doença sistémica, possivelmente mortal. Este risco é maior nos indivíduos que já se encontram imunossuprimidos devido à sua doença subjacente.

Uma vacina de vírus inactivado (poliomielite) deve ser utilizada, em seu lugar, sempre que possível.

Fenitoína: risco de exacerbação das convulsões resultantes da diminuição da absorção digestiva da fenitoína devido a medicamento citotóxico ou risco de aumento de toxicidade e perda de eficácia do medicamento citotóxico devido a um aumento do metabolismo hepático provocado pela fenitoína.

Utilização concomitante a ser tida em conta

Ciclosporina, tacrolimus: imunossupressão excessiva com risco de linfoproliferação.

Os agentes quimioterapêuticos alquilantes, incluindo o tiotepa, inibem a pseudocolinesterase plasmática em 35% a 70%. A acção da succinilcolina pode ser prolongada entre 5 e 15 minutos.

A tiotepa não tem de ser administrada concomitantemente com ciclofosfamida quando ambos os medicamentos estão presentes no mesmo tratamento de condicionamento. TEPADINA tem de ser administrado depois de concluída qualquer perfusão de ciclofosfamida.

A utilização concomitante de tiotepa e outros agentes mielossupressores ou mielo-tóxicos (ou seja, ciclofosfamida, melfalano, bussulfano, fludarabina, treossulfano) pode potenciar o risco de reacções adversas hematológicas devido aos perfis de toxicidade sobrepostos destes medicamentos.

Interacção comum a todos os citotóxicos

Devido ao aumento do risco trombótico em caso de malignidade, é frequente a utilização de tratamento anticoagulante. A elevada variabilidade intra-individual do estado de coagulação durante a malignidade e a potencial interacção entre os anticoagulantes orais e a quimioterapia antineoplásica implicam, caso se opte pelo tratamento do doente com anticoagulantes orais, o aumento da frequência da monitorização da INR (*International Normalised Ratio* – Razão Normalizada Internacional).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e deve proceder-se à realização de um teste de gravidez antes do início do tratamento. Os doentes do sexo masculino não devem ter filhos enquanto estiverem a ser tratados e durante o ano seguinte ao fim do tratamento (ver secção 5.3).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tiotepa durante a gravidez. Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a tiotepa, tal como a maior parte dos fármacos alquilantes, causa letalidade embriofetal e teratogenicidade (ver secção 5.3). Consequentemente, a tiotepa é contra-indicada durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se tiotepa é excretada no leite humano. Devido às suas propriedades farmacológicas e potencial toxicidade para os recém-nascidos/lactentes, a amamentação é contra-indicada durante o tratamento com tiotepa.

Fertilidade

Tal como a maioria dos fármacos alquilantes, a tiotepa pode reduzir a fertilidade masculina e feminina. Os doentes do sexo masculino devem recorrer à criopreservação de espermatozoides antes do início da terapêutica (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

TEPADINA tem uma influência considerável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. É provável que determinadas reacções adversas da tiotepa, como tonturas, cefaleia e visão turva possam afectar estas funções.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de tiotepa foi estudada através de uma revisão de acontecimentos adversos notificados em dados publicados a partir de ensaios clínicos. Nestes estudos, um total de 6 588 doentes adultos e 902 doentes pediátricos receberam tiotepa para o tratamento de condicionamento antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas.

As toxicidades graves que envolvem os sistemas hematológico, hepático e respiratório foram consideradas as consequências esperadas do regime de condicionamento e processo de transplante. Estas incluem infecção e doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) que, apesar de não estarem directamente ligadas, foram as principais causas de morbidade e mortalidade, sobretudo no TCPH alogénico.

As reacções adversas notificadas com mais frequência nos diferentes tratamentos de condicionamento com tiotepa são: infecções, citopenia, DECH aguda e DECH crónica, doenças gastrointestinais, cistite hemorrágica e inflamação das mucosas.

Leucoencefalopatia

Foram observados casos de leucoencefalopatia, após tratamento com tiotepa, em doentes adultos e pediátricos submetidos anteriormente a múltiplas sessões de quimioterapia, incluindo metotrexato e radioterapia. Alguns casos tiveram desfecho fatal.

Lista tabelada de reacções adversas

Adultos

As reacções adversas consideradas como estando pelo menos possivelmente ligadas ao tratamento de condicionamento com tiotepa, notificadas nos doentes adultos com frequência superior a um caso isolado são apresentadas em seguida, segundo a classe de sistemas de órgãos e a frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infecções e infestações	Aumento da susceptibilidade a infecções Sepsis		Síndrome de choque tóxico	
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Malignidade secundária ligada ao tratamento		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Doenças do sistema imunitário	Doença de enxerto contra hospedeiro aguda Doença de enxerto contra hospedeiro crónica	Hipersensibilidad e		
Doenças endócrinas		Hipopituitarismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Diminuição do apetite Hiperglicemia			
Perturbações do foro psiquiátrico	Estado de confusão Alterações do estado mental	Ansiedade	Delírio Nervosismo Alucinações Agitação	

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias Visão turva Encefalopatia Convulsões Parestesia	Aneurisma intracraniano Perturbação extrapiramidal Perturbação cognitiva Hemorragia cerebral		Leucoencefalopatia
Afecções oculares	Conjuntivite	Cataratas		
Afecções do ouvido e do labirinto	Diminuição da audição Ototoxicidade Zumbido			
Cardiopatias	Arritmia	Taquicardia Insuficiência cardíaca	Cardiomiopatia Miocardite	
Vasculopatias	Linfoedema Hipertensão	Hemorragias Embolia		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Síndrome de pneumonia idiopática Epistaxis	Edema pulmonar Tosse Pneumonite	Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Estomatite Esofagite Vômitos Diarreia Dispepsia Dor abdominal Enterite Colite	Obstipação Perfuração gastrointestinal Íleo	Úlcera gastrointestinal	
Afecções hepatobiliares	Doença hepática veno-oclusiva Hepatomegalia Icterícia			
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Prurido Alopécia	Eritema	Perturbações da pigmentação Psoríase eritrodérmica	Reações cutâneas tóxicas graves, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia Mialgia Artralgia			
Doenças renais e urinárias	Cistite hemorrágica	Disúria Oligúria Insuficiência renal Cistite Hematúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Azoospermia Amenorreia Hemorragia vaginal	Sintomas de menopausa Infertilidade feminina Infertilidade masculina		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Astenia Arrepios Edema generalizado Inflamação no local da perfusão Dor no local da perfusão Inflamação das mucosas	Falência multi-orgânica Dor		
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina Aumento das transaminases Aumento dos níveis sanguíneos de amilase	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina Aumento dos níveis sanguíneos de ureia Aumento dos níveis de gama-glutamyltransferase e Aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase		

População pediátrica

As reacções adversas consideradas como estando pelo menos possivelmente ligadas ao tratamento de condicionamento com tiotepa, notificadas nos doentes pediátricos com uma frequência superior a um caso isolado são apresentadas em seguida, segundo a classe de sistemas de órgãos e a frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Infecções e infestações	Aumento da susceptibilidade a infecções Sepsis	Púrpura trombocitopénica	
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Malignidade secundária ligada ao tratamento	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Doenças do sistema imunitário	Doença de enxerto contra hospedeiro aguda		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
	Doença de enxerto contra hospedeiro crônica		
Doenças endócrinas	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotireoidismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Hiperglicemia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações do estado mental	Alteração mental devido a estado clínico geral	
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça Encefalopatia Convulsões Hemorragia cerebral Deterioração da memória Paresia	Ataxia	Leucoencefalopatia
Afecções do ouvido e do labirinto	Diminuição da audição		
Cardiopatias	Paragem cardíaca	Insuficiência cardiovascular Insuficiência cardíaca	
Vasculopatias	Hemorragia	Hipertensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pneumonite	Síndrome de pneumonia idiopática Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia Paragem respiratória	Hipertensão arterial pulmonar
Doenças gastrointestinais	Náuseas Estomatite Vômitos Diarreia Dor abdominal	Enterite Obstrução intestinal	
Afecções hepatobiliares	Doença hepática veno-oclusiva	Insuficiência hepática	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Eritema Descamação Perturbações da pigmentação		Reações cutâneas tóxicas graves, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atraso do crescimento		
Doenças renais e urinárias	Perturbações da bexiga	Insuficiência renal Cistite hemorrágica	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Inflamação das mucosas Dor Falência multi-		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
	orgânica		
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina Aumento das transaminases Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase Aumento dos níveis de alanina aminotransferase	Aumento dos níveis sanguíneos de ureia Níveis anómalos de electrólitos no sangue Aumento da relação do tempo de protrombina	

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não há qualquer ocorrência de sobredosagem de tiotepa. A mieloablação e a pancitopenia são as reacções adversas mais importantes em caso de sobredosagem.

Não existe antídoto conhecido para a tiotepa.

O estado hematológico deve ser monitorizado com rigor e devem ser instituídas fortes medidas de suporte, conforme se revelar indicado do ponto de vista médico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, código ATC: L01AC01

Mecanismo de acção

A tiotepa é um fármaco citotóxico polifuncional química e farmacologicamente relacionado com a mostarda de nitrogénio. Pensa-se que a acção rádio-mimética da tiotepa se exerce através da libertação dos radicais de imina de etileno que, tal como no caso da terapêutica de radiação, interrompem as ligações do ADN, por exemplo, por alquilação da guanina em N-7, quebrando a ligação entre a base purina e o açúcar e libertando guanina alquilada.

Eficácia e segurança clínicas

O tratamento de condicionamento tem de garantir a cito-redução e, idealmente, a erradicação da doença. A ablação da medula corresponde à toxicidade limitadora de dose da tiotepa, o que permite um aumento significativo da dose com a perfusão de TCPH autólogo. No TCPH alogénico, o tratamento de condicionamento deve ser suficientemente imunossupressor e mieloablativo para superar a rejeição do enxerto pelo hospedeiro. Devido às suas características altamente mieloablativas, a tiotepa melhora a imunossupressão e mieloablação do receptor, reforçando assim o enxerto; este facto compensa a perda dos efeitos do enxerto contra a leucemia que resulta da DECH. Na qualidade de fármaco alquilante, a tiotepa produz uma inibição extremamente forte do crescimento das células tumorais *in vitro*, com o menor aumento da concentração do medicamento. Devido à ausência de

toxicidade extramedular apesar de um aumento da dose para além das doses mielotóxicas, a tiotepa é utilizada há décadas em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos antes do TCPH autólogo e alogénico.

Segue-se um resumo dos resultados de estudos clínicos publicados que suportam a eficácia de tiotepa.

TCPH autólogo

Doenças hematológicas

Enxerto: Os tratamentos de condicionamento com tiotepa demonstraram ser mieloablativos.

Sobrevida livre de doença (SLD): Foi notificada uma estimativa de 43% aos cinco anos, o que confirma que os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa após o TCPH autólogo constituem estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento de doentes com doenças hematológicas.

Recidiva: Em todos os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de um ano de 60% ou menos, valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia. Em alguns dos tratamentos de condicionamento avaliados, foram também notificadas taxas de recidiva inferiores a 60% ao fim de cinco anos.

Sobrevida global (SG): A SG variou entre 29% e 87%, com um seguimento de 22 a 63 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR de 2,5% a 29%. Os valores da MLT variaram entre 0% e 21% no ano 1, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento com tiotepa para o TCPH autólogo nos doentes adultos com doenças hematológicas.

Tumores sólidos

Enxerto: Os tratamentos de condicionamento com tiotepa demonstraram ser mieloablativos.

Sobrevida livre de doença (SLD): As percentagens notificadas com períodos de seguimento superiores a 1 ano confirmam que os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa após um TCPH autólogo são escolhas eficazes para o tratamento de doentes com tumores sólidos.

Recidiva: Em todos os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de 1 ano inferiores a 60%, valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia. Em alguns casos, foram notificadas taxas de recidiva de 35% e 45% ao fim de 5 anos e de 6 anos, respectivamente.

Sobrevida global: A SG variou entre 30% e 87%, com um seguimento que variou entre 11,7 e 87 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR que variaram de 0% a 2%. Os valores da MLT variaram entre 0% e 7,4%, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento com tiotepa para o TCPH autólogo nos doentes adultos com tumores sólidos.

TCPH alogénico

Doenças hematológicas

Enxerto: O enxerto foi conseguido (92% a 100%) em todos os tratamentos de condicionamento notificados e foi considerado como ocorrendo na altura esperada. Consequentemente, é possível concluir que os tratamentos de condicionamento com tiotepa são mieloablativos.

DECH (doença de enxerto contra hospedeiro): todos os tratamentos de condicionamento avaliados asseguraram uma incidência baixa da DECH aguda de grau III-IV (de 4% a 24%).

Sobrevida livre de doença (SLD): As percentagens notificadas com períodos de seguimento superiores a 1 ano e até 5 anos confirmam que os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa após um TCPH alogénico são escolhas eficazes para o tratamento de doentes com doenças hematológicas.

Recidiva: Em todos os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de 1 ano inferiores a 40% (valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia). Em alguns casos, foram igualmente notificadas taxas de recidiva inferiores a 40% ao fim de 5 anos e de 10 anos.

Sobrevida global: A SG variou entre 31% e 81%, com um seguimento que variou entre 7,3 e 120 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): foram notificados valores baixos, que confirmam a segurança dos tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa para o TCPH alogénico nos doentes adultos com doenças hematológicas.

População pediátrica

TCPH autólogo

Tumores sólidos

Enxerto: Foi conseguido com todos os regimes de condicionamento notificados que incluíram tiotepa.
Sobrevida livre de doença (SLD): Com um seguimento de 36 a 57 meses, a SLD variou entre 46% e 70 % nos estudos notificados. Considerando que todos os doentes foram tratados devido à presença de tumores sólidos de alto risco, os resultados da SLD confirmam que os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa após o TCPH autólogo constituem estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento de doentes pediátricos com tumores sólidos.

Recidiva: Em todos os regimes de condicionamento notificados que incluem tiotepa, as taxas de recidiva dos 12 aos 57 meses variaram de 33% a 57%. Considerando que todos os doentes sofrem de tumores sólidos recidivantes ou com mau prognóstico, estas taxas fundamentam a eficácia dos regimes de condicionamento baseados na tiotepa.

Sobrevida global (SG): A SG variou entre 17% e 84%, com um seguimento que variou entre 12,3 e 99,6 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR que variaram de 0% a 26,7%. Os valores da MLT variaram entre 0% e 18%, o que confirma a segurança dos tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa para o TCPH autólogo nos doentes pediátricos com tumores sólidos.

TCPH alogénico

Doenças hematológicas

Enxerto: Foi conseguido com todos os regimes de condicionamento avaliados que incluíram tiotepa, com uma taxa de êxito de 96% a 100%. A recuperação hematológica ocorre no período de tempo esperado.

Sobrevida livre de doença (SLD): Foram notificadas percentagens de 40% a 75% com um seguimento superior a 1 ano. Os resultados da SLD confirmam que o tratamento de condicionamento que incluem tiotepa após o TCPH alogénico constitui uma estratégia terapêutica eficaz para o tratamento de doentes pediátricos com doenças hematológicas.

Recidiva: Em todos os regimes de condicionamento notificados que incluem tiotepa, a taxa de recidiva situou-se no intervalo de 15% a 44%. Estes dados fundamentam a eficácia dos regimes de condicionamento baseados na tiotepa em todas as doenças hematológicas.

Sobrevida global (SG): A SG variou entre 50% e 100%, com um seguimento que variou entre 9,4 e 121 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR que variaram de 0% a 2,5%. Os valores da MLT variaram entre 0% e 30%, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento que incluem tiotepa para o TCPH alogénico nos doentes pediátricos com doenças hematológicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A tiotepa é absorvida a partir do tracto gastrointestinal de forma pouco fiável: a instabilidade ácida impede a administração de tiotepa por via oral.

Distribuição

A tiotepa é um composto altamente lipofílico. Após a administração intravenosa, as concentrações plasmáticas da substância activa correspondem a um modelo de dois compartimentos, com uma fase de distribuição rápida. O volume de distribuição de tiotepa é amplo e foi notificado como variando de 40,8 l/m² a 75 l/m², o que indica distribuição para o teor de água total do organismo. O volume de distribuição aparente de tiotepa parece ser independente da dose administrada. A fracção não-ligada às proteínas presente no plasma é de 70 a 90%; foi notificada uma ligação insignificante de tiotepa à gamaglobulina e uma ligação mínima à albumina (10 a 30%).

Após a administração intravenosa, a exposição do LCR ao medicamento é praticamente equivalente à observada no plasma; a relação média da AUC do LCR relativamente à do plasma no que respeita à tiotepa é de 0,93. As concentrações de TEPA, o primeiro metabolito activo da tiotepa notificado, no LCR e plasma são superiores às concentrações do composto principal.

Biotransformação

A tiotepa é submetida a um metabolismo hepático rápido e exaustivo, sendo possível detectar metabolitos na urina no espaço de 1 hora após a perfusão. Os metabolitos são fármacos alquilantes activos, mas continua por elucidar o papel que estes desempenham na actividade antitumoral da tiotepa. A tiotepa é submetida a dessulfuração oxidativa através das famílias de isoenzimas CYP2B e CYP3A do citocromo P450, resultando no principal metabolito activo TEPA (trietilenofosforamida). A quantidade total excretada de tiotepa e dos respectivos metabolitos identificados representa entre 54 e 100% da actividade alquilante total, o que indica a presença de outros metabolitos alquilantes. Durante a conversão dos conjugados de GSH em conjugados de N-acetilcisteína, verifica-se a formação de conjugados de GSH, cisteinilglicina e cisteína. Estes metabolitos não estão presentes na urina e, se formados, o mais provável é que sejam excretados na bÍlis ou, como metabolitos intermédios, rapidamente convertidos em tiotepa-mercaptopurato.

Eliminação

A depuração total de tiotepa variou de 11,4 a 23,2 l/h/m². A semi-vida de eliminação variou de 1,5 a 4,1 horas. Os metabolitos identificados TEPA, monoclorotepa e tiotepa-mercaptopurato são todos excretados na urina. A excreção urinária de tiotepa e TEPA fica praticamente concluída ao fim de 6 e 8 horas, respectivamente. A recuperação urinária média de tiotepa e dos respectivos metabolitos é de 0,5% para o medicamento inalterado e monoclorotepa e de 11% para TEPA e tiotepa-mercaptopurato.

Linearidade/não linearidade

Não existem indícios claros de saturação dos mecanismos de depuração metabólica com doses altas de tiotepa.

Populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética de tiotepa em doses elevadas em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos de idade não parece diferir da notificada relativamente a crianças que recebem 75 mg/m² ou adultos que recebem doses semelhantes.

Disfunção renal

Não foram avaliados os efeitos da disfunção renal na eliminação de tiotepa.

Disfunção hepática

Não foram avaliados os efeitos da disfunção hepática no metabolismo e eliminação de tiotepa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e aguda. Foi demonstrado que a tiotepa é genotóxica *in vitro* e *in vivo* e carcinogénica em ratinhos e ratos. Foi demonstrado que a tiotepa reduz a fertilidade e interfere com a espermatogénese nos ratinhos macho e diminui a função ovárica nos ratinhos fêmea. Foi teratogénica em ratinhos e ratos, além de letal para o feto em coelhos. Estes efeitos foram observados com doses inferiores às utilizadas nos seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

TEPADINA é instável em meio ácido.

Este medicamento não tem deser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis antes da abertura
2 anos.

Após a reconstituição

A estabilidade química e física durante a utilização após a reconstituição foi demonstrada durante 4 horas quando conservado entre 2°C e 8°C.

Após a diluição

A estabilidade química e física durante a utilização após a diluição foi demonstrada durante 24 horas quando conservado entre 2°C e 8°C e durante 4 horas quando conservado a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Se não for utilizado de imediato, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores às condições supra-indicadas, depois de a diluição decorrer em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injectáveis antes da abertura
Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).
Não congelar.

Após a reconstituição e diluição

Condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

TEPADINA 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injectáveis de vidro transparente de tipo I com uma rolha de borracha (clorobutilo), contendo 15 mg de tiotepa.
Embalagem de 1 frasco para injectáveis.

TEPADINA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injectáveis de vidro transparente de tipo I com uma rolha de borracha (butilo), contendo 100 mg de tiotepa.
Embalagem de 1 frasco para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação de TEPADINA

Tem deser aplicados os procedimentos para o manuseamento e a eliminação adequados dos medicamentos antineoplásicos. Todos os procedimentos de transferência implicam a observância rigorosa das técnicas assépticas, de preferência empregando uma câmara de fluxo laminar vertical. Tal como sucede com outros compostos citotóxicos, é necessário tomar as devidas precauções ao manusear e preparar as soluções de TEPADINA para evitar um contacto accidental com a pele ou as membranas mucosas. Podem ocorrer reacções tóxicas associadas à exposição accidental a tiotepa. Com efeito, é aconselhável o uso de luvas durante a preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre accidentalmente em contacto com a pele, esta tem deser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre accidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas tem deser lavadas cuidadosamente com água abundante.

Reconstituição de TEPADINA 15 mg

TEPADINA tem de ser reconstituído com 1,5 ml de água estéril para preparações injectáveis.

Utilizandouma seringa com agulha, recolha assepticamente 1,5 ml de água estéril para preparações injectáveis.

Injecte o conteúdo da seringa no frasco para injectáveis através da rolha de borracha.

Retire a seringa e a agulha e misture manualmente, invertendo o frasco para injectáveis repetidamente.

Só tem de ser utilizadas soluções incolores e sem partículas. As soluções reconstituídas podem ocasionalmente mostrar opalescência; tais soluções podem ainda assim ser administradas.

Reconstituição de TEPADINA 100 mg

TEPADINA tem de ser reconstituído com 10 ml de água estéril para preparações injectáveis.

Utilizando uma seringa com agulha, recolha assepticamente 10 ml de água estéril para preparações injectáveis.

Injecte o conteúdo da seringa no frasco para injectáveis através da rolha de borracha.

Retire a seringa e a agulha e misture manualmente, invertendo o frasco para injectáveis repetidamente.

Só tem de ser utilizadas soluções incolores e sem partículas. As soluções reconstituídas podem ocasionalmente mostrar opalescência; tais soluções podem ainda assim ser administradas.

Diluição adicional no saco de perfusão

A solução reconstituída é hipotónica e tem de ser diluída antes da administração com 500 ml da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml no caso de a dose ser superior a 500 mg) ou num volume apropriado da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de modo a obter uma concentração final de TEPADINA entre 0,5 e 1 mg/ml.

Administração

TEPADINA solução para infusão deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas antes da administração. Soluções contendo precipitação devem ser descartadas.

Antes e após cada perfusão, a linha de cateter permanente deve ser irrigada com cerca de 5 ml da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

A solução de perfusão tem de ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. A filtragem não altera a potência da solução.

Eliminação

TEPADINA destina-se a uma utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de março de 2010
Data da última renovação: 17 de novembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

TEPADINA 400 mg pó e solvente para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um saco contém 400 mg de tiotepa.

Após a reconstituição com o solvente, cada ml da solução contém 1 mg de tiotepa.

Excipiente com efeito conhecido:

Quando reconstituído, cada saco contém 1 418 mg (61,6 mmol) de sódio.

Para obter a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução para perfusão.

Pó: pó branco.

Solvente: solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, com pH de 4,5-7,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TEPADINA é indicado, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos:

- com ou sem irradiação corporal total (ICT), como tratamento de condicionamento antes de transplante alogénico ou autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) nas doenças hematológicas em doentes adultos e pediátricos;
- quando a quimioterapia de dose elevada com suporte para TCPH é adequada para o tratamento de tumores sólidos em doentes adultos e pediátricos.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração de TEPADINA tem de ser supervisionada por um médico com experiência no tratamento de condicionamento antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas.

Posologia

TEPADINA é administrado em doses diferentes, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, em doentes com doenças hematológicas ou tumores sólidos antes do TCPH.

A posologia de TEPADINA é indicada, em doentes adultos e pediátricos, de acordo com o tipo de TCPH (autólogo ou alogénico) e doença.

Adultos

TCPH AUTÓLOGO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos

quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 2 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DA MAMA

A dose recomendada varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 3 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DOS OVÁRIOS

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada em 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DAS CÉLULAS GERMINATIVAS

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros

medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada no linfoma é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

População pediátrica

TCPH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 150 mg/m²/dia (6 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada varia de 200 mg/m²/dia (8 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia), dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CITOPENIA REFRACTÁRIA

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

DOENÇAS GENÉTICAS

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

ANEMIA FALCIFORME

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Populações especiais

Disfunção renal

Não foram realizados estudos em doentes com disfunção renal. Na medida em que a tiotepa e os respectivos metabolitos são pouco excretados na urina, não se recomenda um ajuste de dose nos doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Contudo, recomenda-se precaução (ver secções 4.4 e 5.2).

Disfunção hepática

A tiotepa não foi estudada em doentes com disfunção hepática. Na medida em que a tiotepa é principalmente metabolizada através do fígado, é necessário tomar as devidas precauções quando este medicamento é utilizado em doentes com disfunção preexistente da função hepática, sobretudo nos doentes com disfunção hepática grave. O ajuste de dose não é recomendado em caso de alterações transitórias dos parâmetros hepáticos (ver secção 4.4).

Idosos

A administração de tiotepa não foi especificamente estudada em doentes idosos. Contudo, em estudos clínicos, uma percentagem de doentes com idade superior a 65 anos recebeu a mesma dose cumulativa que os outros doentes. Não foi considerado necessário qualquer ajuste de dose.

Modo de administração

TEPADINA só deve ser utilizado via intravenosa.- Tem de ser administrado por um profissional de saúde qualificado sob a forma de uma perfusão intravenosa ao longo de 2 a 4 horas através de um cateter venoso central.

O saco só pode ser retirado do invólucro de alumínio imediatamente antes da utilização.

Caso seja necessário, tem de se proceder ao ajuste da dose de TEPADINA de acordo com a aplicação específica.

No caso da dose calculada necessária ser superior a 400 mg, mas inferior a um seu múltiplo, será solicitado ao utilizador que adicione os mg necessários de frascos para injetáveis de TEPADINA, utilizando uma porta específica de TEPADINA 400 mg.

No caso da dose calculada necessária ser inferior a 400 mg, será solicitado ao utilizador que retire os mg desnecessários da solução de 1 mg/ml totalmente reconstituída ou que prepare uma bomba de perfusão com a quantidade de medicamento a ser administrada em ml.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Podem ocorrer reacções tóxicas associadas à exposição acidental a tiotepa. Por conseguinte, é aconselhável o uso de luvas na preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre acidentalmente em contacto com a pele, esta tem de ser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre acidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas tem de ser lavadas cuidadosamente com água (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância activa.

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

Utilização concomitante com a vacina contra a febre amarela e vacinas de bactérias e vírus vivos (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A consequência do tratamento com tiotepa de acordo com a dose e o regime recomendados é a mielossupressão profunda, que ocorre em todos os doentes. Pode verificar-se o desenvolvimento de trombocitopenia, anemia ou granulocitopenia grave, ou qualquer combinação das mesmas. É necessário realizar frequentemente hemogramas completos, incluindo contagens diferenciais dos glóbulos brancos, e contagens de plaquetas durante o tratamento e até à recuperação. Deve utilizar-se o suporte de plaquetas e glóbulos vermelhos e recorrer-se a factores de crescimento, como o factor de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF), conforme for indicado em termos médicos. Recomenda-se a realização diária de contagens de glóbulos brancos e de plaquetas durante a terapêutica com tiotepa e, após o transplante, durante pelo menos 30 dias.

Deve ponderar-se a utilização profiláctica ou empírica de anti-infecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para a prevenção e o controlo das infecções durante o período neutropénico.

A tiotepa não foi estudada em doentes com disfunção hepática. Na medida em que a tiotepa é metabolizada principalmente através do fígado, é necessário tomar as devidas precauções quando é utilizada em doentes com disfunção preexistente da função hepática, sobretudo nos doentes com disfunção hepática grave. Aquando do tratamento de tais doentes, recomenda-se a monitorização regular das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas após o transplante, para uma detecção precoce de hepatotoxicidade.

Os doentes que tenham recebido anteriormente radioterapia, igual ou superior a três ciclos de quimioterapia, ou transplante prévio de células progenitoras, podem ter risco acrescido de doença veno-oclusiva hepática (ver secção 4.8).

É necessário tomar as devidas precauções nos doentes com historial de doenças cardíacas e a função cardíaca tem de ser regularmente monitorizada nos doentes que estejam a receber tiotepa.

É necessário tomar as devidas precauções nos doentes com historial de doenças renais e tem de ser considerada uma monitorização periódica da função renal durante a terapêutica com tiotepa.

A tiotepa pode induzir toxicidade pulmonar, que pode ser aditiva em relação aos efeitos causados por outros agentes citotóxicos (bussulfano, fludarabina e ciclofosfamida) (ver secção 4.8).

Uma irradiação cerebral ou crânio-espinal prévia pode contribuir para reacções tóxicas graves (por exemplo, encefalopatia).

O risco acrescido de uma malignidade secundária com tiotepa, um carcinogénio conhecido nos seres humanos, deve ser explicado ao doente.

Não é recomendada a utilização concomitante com vacinas vivas atenuadas (excepto as vacinas da febre amarela), fenitoína e fosfenitoína (ver secção 4.5).

A tiotepa não tem de ser administrada concomitantemente com ciclofosfamida quando ambos os medicamentos estão presentes no mesmo tratamento de condicionamento. TEPADINA tem de ser administrado depois de concluída qualquer perfusão de ciclofosfamida (ver secção 4.5).

Durante a utilização concomitante de tiotepa e inibidores de CYP2B6 ou CYP3A4, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados a nível clínico (ver secção 4.5).

Tal como a maioria dos fármacos alquilantes, a tiotepa pode reduzir a fertilidade masculina ou feminina. Os doentes do sexo masculino devem recorrer à criopreservação do esperma antes do início da terapêutica e não devem ter filhos enquanto estiverem em tratamento e durante o ano que se segue à interrupção do tratamento (ver secção 4.6).

Este medicamento contém 1 418 mg (61,6 mmol) de sódio por saco, equivalente a 70,9% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interacções específicas com tiotepa

As vacinas de bactérias e vírus vivos não tem de ser administradas a um doente que esteja a receber um fármaco quimioterapêutico imunossupressor e tem de decorrer pelo menos três meses entre a suspensão da terapêutica e a vacinação.

A tiotepa parece ser metabolizada através de CYP2B6 e CYP3A4. A administração concomitante com inibidores de CYP2B6 (por exemplo, clopidogrel e ticlopidina) ou de CYP3A4 (por exemplo, antifúngicos de tipo azol, macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina e inibidores da protease) pode aumentar as concentrações plasmáticas de tiotepa e potencialmente diminuir as concentrações do metabolito activo TEPA. A administração concomitante de indutores do citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina, fenobarbital) pode aumentar o metabolismo da tiotepa, levando a concentrações plasmáticas aumentadas do metabolito activo. Por conseguinte, durante a utilização concomitante de tiotepa e destes medicamentos, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados a nível clínico.

A tiotepa é um inibidor fraco da CYP2B6 e, por essa razão, pode aumentar as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas através da CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropiomefavirenz e ciclofosfamida. A CYP2B6 catalisa a conversão metabólica da ciclofosfamida na respectiva forma activa 4-hidroxíciclofosfamida (4-OHCP) e, como tal, a administração concomitante de tiotepa pode conduzir a concentrações diminuídas de 4-OHCP activa. Por conseguinte, é necessária monitorização clínica durante a utilização concomitante de tiotepa e destes medicamentos.

Contra-indicações relativas a utilização concomitante

Vacina contra a febre amarela: risco de doença generalizada e mortal induzida pela vacina.

Em termos mais gerais, as vacinas de bactérias e vírus vivos não tem de ser administradas a um doente que esteja a receber um fármaco quimioterapêutico imunossupressor e tem de decorrer pelo menos três meses entre a suspensão da terapêutica e a vacinação.

Utilização concomitante não recomendada

As vacinas vivas atenuadas (excepto a vacina contra a febre amarela): risco de doença sistémica, possivelmente mortal. Este risco é maior nos indivíduos que já se encontram imunossuprimidos devido à sua doença subjacente.

Uma vacina de vírus inactivado (poliomielite) deve ser utilizada, em seu lugar, sempre que possível.

Fenitoína: risco de exacerbação das convulsões resultantes da diminuição da absorção digestiva da fenitoína devido a medicamento citotóxico ou risco de aumento de toxicidade e perda de eficácia do medicamento citotóxico devido a um aumento do metabolismo hepático provocado pela fenitoína.

Utilização concomitante a ser tida em conta

Ciclosporina, tacrolimus: imunossupressão excessiva com risco de linfoproliferação.

Os agentes quimioterapêuticos alquilantes, incluindo o tiotepa, inibem a pseudocolinesterase plasmática em 35% a 70%. A acção da succinilcolina pode ser prolongada entre 5 e 15 minutos.

A tiotepa não tem de ser administrada concomitantemente com ciclofosfamida quando ambos os medicamentos estão presentes no mesmo tratamento de condicionamento. TEPADINA tem de ser administrado depois de concluída qualquer perfusão de ciclofosfamida.

A utilização concomitante de tiotepa e outros agentes mielossupressores ou mielotóxicos (ou seja, ciclofosfamida, melfalano, bussulfano, fludarabina, treossulfano) pode potenciar o risco de reacções adversas hematológicas devido aos perfis de toxicidade sobrepostos destes medicamentos.

Interacção comum a todos os citotóxicos

Devido ao aumento do risco trombótico em caso de malignidade, é frequente a utilização de tratamento anticoagulante. A elevada variabilidade intra-individual do estado de coagulação durante a malignidade e a potencial interacção entre os anticoagulantes orais e a quimioterapia antineoplásica implicam, caso se opte pelo tratamento do doente com anticoagulantes orais, o aumento da frequência da monitorização da INR (*International Normalised Ratio* – Razão Normalizada Internacional).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e deve proceder-se à realização de um teste de gravidez antes do início do tratamento. Os doentes do sexo masculino não devem ter filhos enquanto estiverem a ser tratados e durante o ano seguinte ao fim do tratamento (ver secção 5.3).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tiotepa durante a gravidez. Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a tiotepa, tal como a maior parte dos fármacos alquilantes, causa letalidade embriofetal e teratogenicidade (ver secção 5.3). Consequentemente, a tiotepa é contra-indicada durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se tiotepa é excretada no leite humano. Devido às suas propriedades farmacológicas e potencial toxicidade para os recém-nascidos/lactentes, a amamentação é contra-indicada durante o tratamento com tiotepa.

Fertilidade

Tal como a maioria dos fármacos alquilantes, a tiotepa pode reduzir a fertilidade masculina e feminina. Os doentes do sexo masculino devem recorrer à criopreservação de espermatozoides antes do início da terapêutica (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

TEPADINA tem uma influência considerável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. É provável que determinadas reacções adversas da tiotepa, como tonturas, cefaleia e visão turva possam afectar estas funções.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de tiotepa foi estudada através de uma revisão de acontecimentos adversos notificados em dados publicados a partir de ensaios clínicos. Nestes estudos, um total de 6 588 doentes adultos e 902 doentes pediátricos receberam tiotepa para o tratamento de condicionamento antes do transplante de células progenitoras hematopoéticas.

As toxicidades graves que envolvem os sistemas hematológico, hepático e respiratório foram consideradas as consequências esperadas do regime de condicionamento e processo de transplante. Estas incluem infecção e doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) que, apesar de não estarem

directamente ligadas, foram as principais causas de morbidade e mortalidade, sobretudo no TCPH alogénico.

As reacções adversas notificadas com mais frequência nos diferentes tratamentos de condicionamento com tiotepa são: infecções, citopenia, DECH aguda e DECH crónica, doenças gastrointestinais, cistite hemorrágica, inflamação das mucosas.

Leucoencefalopatia

Foram observados casos de leucoencefalopatia, após tratamento com tiotepa, em doentes adultos e pediátricos submetidos anteriormente a múltiplas sessões de quimioterapia, incluindo metotrexato e radioterapia. Alguns casos tiveram desfecho fatal.

Lista tabelada de reacções adversas

Adultos

As reacções adversas consideradas como estando pelo menos possivelmente ligadas ao tratamento de condicionamento com tiotepa, notificadas nos doentes adultos com frequência superior a um caso isolado são apresentadas em seguida, segundo a classe de sistemas de órgãos e a frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infecções e infestações	Aumento da susceptibilidade a infecções Sepsis		Síndrome de choque tóxico	
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Malignidade secundária ligada ao tratamento		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Doenças do sistema imunitário	Doença de enxerto contra hospedeiro aguda Doença de enxerto contra hospedeiro crónica	Hipersensibilidade		
Doenças endócrinas		Hipopituitarismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Diminuição do apetite Hiperglicemia			
Perturbações do foro psiquiátrico	Estado de confusão Alterações do estado mental	Ansiedade	Delírio Nervosismo Alucinações Agitação	

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias Visão turva Encefalopatia Convulsões Parestesia	Aneurisma intracraniano Perturbação extrapiramidal Perturbação cognitiva Hemorragia cerebral		Leucoencefalopatia
Afecções oculares	Conjuntivite	Cataratas		
Afecções do ouvido e do labirinto	Diminuição da audição Ototoxicidade Zumbido			
Cardiopatias	Arritmia	Taquicardia Insuficiência cardíaca	Cardiomiopatia Miocardite	
Vasculopatias	Linfoedema Hipertensão	Hemorragias Embolia		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Síndrome de pneumonia idiopática Epistaxis	Edema pulmonar Tosse Pneumonite	Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Estomatite Esofagite Vômitos Diarreia Dispepsia Dor abdominal Enterite Colite	Obstipação Perfuração gastrointestinal Íleo	Úlcera gastrointestinal	
Afecções hepatobiliares	Doença hepática veno-oclusiva Hepatomegalia Icterícia			
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Prurido Alopécia	Eritema	Perturbações da pigmentação Psoríase eritrodérmica	Reações cutâneas tóxicas graves, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia Mialgia Artralgia			
Doenças renais e urinárias	Cistite hemorrágica	Disúria Oligúria Insuficiência renal Cistite Hematúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Azoospermia Amenorreia Hemorragia vaginal	Sintomas de menopausa Infertilidade feminina Infertilidade		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
		masculina		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Astenia Arrepios Edema generalizado Inflamação no local da perfusão Dor no local da perfusão Inflamação das mucosas	Falência multi-orgânica Dor		
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina Aumento das transaminases Aumento dos níveis sanguíneos de amilase	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina Aumento dos níveis sanguíneos de ureia Aumento dos níveis de gama-glutamyltransferase Aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase		

População pediátrica

As reações adversas consideradas como estando pelo menos possivelmente ligadas ao tratamento de condicionamento com tiotepa, notificadas nos doentes pediátricos com uma frequência superior a um caso isolado são apresentadas em seguida, segundo a classe de sistemas de órgãos e a frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Infecções e infestações	Aumento da susceptibilidade a infecções Sepsis	Púrpura trombocitopénica	
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Malignidade secundária ligada ao tratamento	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Doença de enxerto contra hospedeiro aguda Doença de enxerto contra hospedeiro crónica		
Doenças endócrinas	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotiroidismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Hiperglicemia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações do estado mental	Alteração mental devido a estado clínico geral	
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça Encefalopatia Convulsões Hemorragia cerebral Deterioração da memória Paresia	Ataxia	Leucoencefalopatia
Afecções do ouvido e do labirinto	Diminuição da audição		
Cardiopatias	Paragem cardíaca	Insuficiência cardiovascular Insuficiência cardíaca	
Vasculopatias	Hemorragia	Hipertensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pneumonite	Síndrome de pneumonia idiopática Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia Paragem respiratória	Hipertensão arterial pulmonar
Doenças gastrointestinais	Náuseas Estomatite Vómitos Diarreia Dor abdominal	Enterite Obstrução intestinal	
Afecções hepatobiliares	Doença hepática veno-oclusiva	Insuficiência hepática	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Eritema Descamação Perturbações da pigmentação		Reações cutâneas tóxicas graves, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atraso do crescimento		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	Perturbações da bexiga	Insuficiência renal Cistite hemorrágica	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Inflamação das mucosas Dor Falência multi-orgânica		
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina Aumento das transaminases Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase Aumento dos níveis de alanina aminotransferase	Aumento dos níveis sanguíneos de ureia Níveis anómalos de electrólitos no sangue Aumento da relação do tempo de protrombina	

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não há qualquer ocorrência de sobredosagem de tiotepa. A mieloablação e a pancitopenia são as reacções adversas mais importantes em caso de sobredosagem.

Não existe antídoto conhecido para a tiotepa.

O estado hematológico deve ser monitorizado com rigor e devem ser instituídas fortes medidas de suporte, conforme se revelar indicado do ponto de vista médico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, código ATC: L01AC01

Mecanismo de acção

A tiotepa é um fármaco citotóxico polifuncional química e farmacologicamente relacionado com a mostarda de nitrogénio. Pensa-se que a acção rádio-mimética da tiotepa se exerce através da libertação dos radicais de imina de etileno que, tal como no caso da terapêutica de radiação, interrompem as ligações do ADN, por exemplo, por alquilação da guanina em N-7, quebrando a ligação entre a base purina e o açúcar e libertando guanina alquilada.

Eficácia e segurança clínicas

O tratamento de condicionamento tem de garantir a cito-redução e, idealmente, a erradicação da doença. A ablação da medula corresponde à toxicidade limitadora de dose da tiotepa, o que permite um aumento significativo da dose com a perfusão de TCPH autólogo. No TCPH alogénico, o tratamento de condicionamento deve ser suficientemente imunossupressor e mieloablativo para superar a rejeição do enxerto pelo hospedeiro. Devido às suas características altamente mieloablativas, a tiotepa melhora a imunossupressão e mieloablação do receptor, reforçando assim o enxerto; este facto compensa a perda dos efeitos do enxerto contra a leucemia que resulta da DECH. Na qualidade de fármaco alquilante, a tiotepa produz uma inibição extremamente forte do crescimento das células tumorais *in vitro*, com o menor aumento da concentração do medicamento. Devido à ausência de toxicidade extramedular apesar de um aumento da dose para além das doses mielotóxicas, a tiotepa é utilizada há décadas em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos antes do TCPH autólogo e alogénico.

Segue-se um resumo dos resultados de estudos clínicos publicados que suportam a eficácia de tiotepa.

TCPH autólogo

Doenças hematológicas

Enxerto: Os tratamentos de condicionamento com tiotepa demonstraram ser mieloablativos.

Sobrevida livre de doença (SLD): Foi notificada uma estimativa de 43% aos cinco anos, o que confirma que os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa após o TCPH autólogo constituem estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento de doentes com doenças hematológicas.

Recidiva: Em todos os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de um ano de 60% ou menos, valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia. Em alguns dos tratamentos de condicionamento avaliados, foram também notificadas taxas de recidiva inferiores a 60% ao fim de cinco anos.

Sobrevida global (SG): A SG variou entre 29% e 87%, com um seguimento de 22 a 63 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR de 2,5% a 29%. Os valores da MLT variaram entre 0% e 21% no ano 1, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento com tiotepa para o TCPH autólogo nos doentes adultos com doenças hematológicas.

Tumores sólidos

Enxerto: Os tratamentos de condicionamento com tiotepa demonstraram ser mieloablativos.

Sobrevida livre de doença (SLD): As percentagens notificadas com períodos de seguimento superiores a 1 ano confirmam que os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa após um TCPH autólogo são escolhas eficazes para o tratamento de doentes com tumores sólidos.

Recidiva: Em todos os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de 1 ano inferiores a 60%, valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia. Em alguns casos, foram notificadas taxas de recidiva de 35% e 45% ao fim de 5 anos e de 6 anos, respectivamente.

Sobrevida global: A SG variou entre 30% e 87%, com um seguimento que variou entre 11,7 e 87 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR que variaram de 0% a 2%. Os valores da MLT variaram entre 0% e 7,4%, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento com tiotepa para o TCPH autólogo nos doentes adultos com tumores sólidos.

TCPH alogénico

Doenças hematológicas

Enxerto: O enxerto foi conseguido (92% a 100%) em todos os tratamentos de condicionamento notificados e foi considerado como ocorrendo na altura esperada. Consequentemente, é possível concluir que os tratamentos de condicionamento com tiotepa são mieloablativos.

DECH (doença de enxerto contra hospedeiro): todos os tratamentos de condicionamento avaliados asseguraram uma incidência baixa da DECH aguda de grau III-IV (de 4% a 24%).

Sobrevida livre de doença (SLD): As percentagens notificadas com períodos de seguimento superiores a 1 ano e até 5 anos confirmam que os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa após um TCPH alogénico são escolhas eficazes para o tratamento de doentes com doenças hematológicas.

Recidiva: Em todos os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa, foram notificadas taxas

de recidiva ao fim de mais de 1 ano inferiores a 40% (valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia). Em alguns casos, foram igualmente notificadas taxas de recidiva inferiores a 40% ao fim de 5 anos e de 10 anos.

Sobrevida global: A SG variou entre 31% e 81%, com um seguimento que variou entre 7,3 e 120 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): foram notificados valores baixos, que confirmam a segurança dos tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa para o TCPH alogénico nos doentes adultos com doenças hematológicas.

População pediátrica

TCPH autólogo

Tumores sólidos

Enxerto: Foi conseguido com todos os regimes de condicionamento notificados que incluíram tiotepa.

Sobrevida livre de doença (SLD): Com um seguimento de 36 a 57 meses, a SLD variou entre 46% e 70% nos estudos notificados. Considerando que todos os doentes foram tratados devido à presença de tumores sólidos de alto risco, os resultados da SLD confirmam que os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa após o TCPH autólogo constituem estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento de doentes pediátricos com tumores sólidos.

Recidiva: Em todos os regimes de condicionamento notificados que incluem tiotepa, as taxas de recidiva dos 12 aos 57 meses variaram de 33% a 57%. Considerando que todos os doentes sofrem de tumores sólidos recidivantes ou com mau prognóstico, estas taxas fundamentam a eficácia dos regimes de condicionamento baseados na tiotepa.

Sobrevida global (SG): A SG variou entre 17% e 84%, com um seguimento que variou entre 12,3 e 99,6 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR que variaram de 0% a 26,7%. Os valores da MLT variaram entre 0% e 18%, o que confirma a segurança dos tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa para o TCPH autólogo nos doentes pediátricos com tumores sólidos.

TCPH alogénico

Doenças hematológicas

Enxerto: Foi conseguido com todos os regimes de condicionamento avaliados que incluíram tiotepa, com uma taxa de êxito de 96% a 100%. A recuperação hematológica ocorre no período de tempo esperado.

Sobrevida livre de doença (SLD): Foram notificadas percentagens de 40% a 75% com um seguimento superior a 1 ano. Os resultados da SLD confirmam que o tratamento de condicionamento que incluem tiotepa após o TCPH alogénico constitui uma estratégia terapêutica eficaz para o tratamento de doentes pediátricos com doenças hematológicas.

Recidiva: Em todos os regimes de condicionamento notificados que incluem tiotepa, a taxa de recidiva situou-se no intervalo de 15% a 44%. Estes dados fundamentam a eficácia dos regimes de condicionamento baseados na tiotepa em todas as doenças hematológicas.

Sobrevida global (SG): A SG variou entre 50% e 100%, com um seguimento que variou entre 9,4 e 121 meses.

Mortalidade ligada ao regime (MLR) e Mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR que variaram de 0% a 2,5%. Os valores da MLT variaram entre 0% e 30%, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento que incluem tiotepa para o TCPH alogénico nos doentes pediátricos com doenças hematológicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A tiotepa é absorvida a partir do tracto gastrointestinal de forma pouco fiável: a instabilidade ácida impede a administração de tiotepa por via oral.

Distribuição

A tiotepa é um composto altamente lipofílico. Após a administração intravenosa, as concentrações plasmáticas da substância activa correspondem a um modelo de dois compartimentos, com uma fase

de distribuição rápida. O volume de distribuição de tiotepa é amplo e foi notificado como variando de 40,8 l/m² a 75 l/m², o que indica distribuição para o teor de água total do organismo. O volume de distribuição aparente de tiotepa parece ser independente da dose administrada. A fracção não-ligada às proteínas presente no plasma é de 70 a 90%; foi notificada uma ligação insignificante de tiotepa à gamaglobulina e uma ligação mínima à albumina (10 a 30%).

Após a administração intravenosa, a exposição do LCR ao medicamento é praticamente equivalente à observada no plasma; a relação média da AUC do LCR relativamente à do plasma no que respeita à tiotepa é de 0,93. As concentrações de TEPA, o primeiro metabolito activo da tiotepa notificado, no LCR e plasma são superiores às concentrações do composto principal.

Biotransformação

A tiotepa é submetida a um metabolismo hepático rápido e exaustivo, sendo possível detectar metabolitos na urina no espaço de 1 hora após a perfusão. Os metabolitos são fármacos alquilantes activos, mas continua por elucidar o papel que estes desempenham na actividade antitumoral da tiotepa. A tiotepa é submetida a dessulfuração oxidativa através das famílias de isoenzimas CYP2B e CYP3A do citocromo P450, resultando no principal metabolito activo TEPA (trietilenofosforamida). A quantidade total excretada de tiotepa e dos respectivos metabolitos identificados representa entre 54 e 100% da actividade alquilante total, o que indica a presença de outros metabolitos alquilantes. Durante a conversão dos conjugados de GSH em conjugados de N-acetilcisteína, verifica-se a formação de conjugados de GSH, cisteinilglicina e cisteína. Estes metabolitos não estão presentes na urina e, se formados, o mais provável é que sejam excretados na bília ou, como metabolitos intermédios, rapidamente convertidos em tiotepa-mercaptopurato.

Eliminação

A depuração total de tiotepa variou de 11,4 a 23,2 l/h/m². A semi-vida de eliminação variou de 1,5 a 4,1 horas. Os metabolitos identificados TEPA, monoclorotepa e tiotepa-mercaptopurato são todos excretados na urina. A excreção urinária de tiotepa e TEPA fica praticamente concluída ao fim de 6 e 8 horas, respectivamente. A recuperação urinária média de tiotepa e dos respectivos metabolitos é de 0,5% para o medicamento inalterado e monoclorotepa e de 11% para TEPA e tiotepa-mercaptopurato.

Linearidade/não linearidade

Não existem indícios claros de saturação dos mecanismos de depuração metabólica com doses altas de tiotepa.

Populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética de tiotepa em doses elevadas em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos de idade não parece diferir da notificada relativamente a crianças que recebem 75 mg/m² ou adultos que recebem doses semelhantes.

Disfunção renal

Não foram avaliados os efeitos da disfunção renal na eliminação de tiotepa.

Disfunção hepática

Não foram avaliados os efeitos da disfunção hepática no metabolismo e eliminação de tiotepa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e aguda.

Foi demonstrado que a tiotepa é genotóxica *in vitro* e *in vivo* e carcinogénica em ratinhos e ratos. Foi demonstrado que a tiotepa reduz a fertilidade e interfere com a espermatogénese nos ratinhos macho e diminui a função ovárica nos ratinhos fêmea. Foi teratogénica em ratinhos e ratos, além de letal para o feto em coelhos. Estes efeitos foram observados com doses inferiores às utilizadas nos seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó
Nenhum

Solvente
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

TEPADINA é instável em meio ácido.
Este medicamento não tem de ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Saco inativado
2 anos.

Após a ativação do saco e reconstituição

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a ativação e reconstituição.

A estabilidade química e física do medicamento reconstituído no saco ativado foi demonstrada para até 48 horas quando conservado entre 2 °C e 8 °C e para até 6 horas, a uma temperatura de 25 °C. Se não for utilizado de imediato, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores às condições supra-indicadas, depois de a reconstituição decorrer em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conserve o saco no invólucro de alumínio de modo a protegê-lo da ativação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

TEPADINA é fornecido num saco de câmara dupla, contendo 400 mg de pó numa câmara e 400 ml de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) na outra câmara.

O saco é fabricado com um copolímero em bloco de poliolefina/estireno com multicamadas e é composto por três tubos fabricados com o mesmo material de poliolefina/estireno, equipados com diferentes sistemas de fecho:

- porta de torção (polipropileno);
- conector de tampa *nip* composto por um fecho *luer-lock* (silicone/policarboneto) e um conector de tampa (polipropileno);
- a porta cega, que é utilizada apenas durante o fabrico (liofilização), é fabricada em polipropileno, equipada com uma rolha de clorobutilo e fechada com selos de alumínio *flip-off*.

Cada saco é acondicionado num invólucro de alumínio.

Apresentação de 1 saco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação de TEPADINA

Tem de ser aplicados os procedimentos para o manuseamento e a eliminação adequados dos medicamentos antineoplásicos. Todos os procedimentos de transferência implicam a observância rigorosa das técnicas assépticas, de preferência empregando uma câmara de fluxo laminar vertical. Tal como sucede com outros compostos citotóxicos, é necessário tomar as devidas precauções ao manusear e preparar as soluções de TEPADINA para evitar um contacto accidental com a pele ou as membranas mucosas. Podem ocorrer reacções tóxicas associadas à exposição accidental a tiotepa. Com efeito, é aconselhável o uso de luvas durante a preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre accidentalmente em contacto com a pele, esta deve ser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre accidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas devem ser lavadas cuidadosamente com água abundante.

Ativação e reconstituição

TEPADINA 400 mg tem de ser reconstituído com 400 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). A solução reconstituída final é obtida depois de se quebrar o selo destacável do saco de câmara dupla e se misturarem os conteúdos (pó e solvente) até à dissolução completa do pó.

Após a reconstituição com o solvente, cada ml de solução contém 1 mg de tiotepa. Apenas tem de ser utilizadas soluções incolores, sem quaisquer partículas.

Ajustes posológicos calculados de acordo com a posologia (secção 4.2)

De modo a garantir a dose a ser administrada, pode ser necessário um ajuste com a retirada ou adição da solução, como abaixo descrito:

- *Retirada (se a dose necessária for inferior a 400 mg)*
Retire um volume apropriado da solução reconstituída (1 mg/ml), conforme necessário, com uma seringa graduada, usando a porta *luer* (Passo 5 das Instruções de Utilização incluídas no folheto informativo) ou prepare uma bomba de perfusão com a quantidade de medicamento a ser administrada em ml.

- *Adição (se a dose necessária é superior a 400 mg)*
O volume apropriado da solução reconstituída de TEPADINA 15 mg ou 100 mg frascos para injetáveis (10 mg/ml) deve ser transferido para o saco de perfusão de TEPADINA 400 mg através da porta *luer* específica (Passo 5 das Instruções de Utilização incluídas no folheto informativo).

Administração

TEPADINA solução para infusão deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas antes da administração. Soluções contendo precipitação devem ser descartadas.

Antes e após cada perfusão, a linha de cateter permanente deve ser irrigada com cerca de 5 ml da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

A solução de perfusão tem de ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. A filtragem não altera a potência da solução.

Eliminação

TEPADINA destina-se a uma utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/622/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de março de 2010

Data da última renovação: 17 de novembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE (S) RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TEPADINA 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
tiotepa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco para injectáveis contém 15 mg de tiotepa. Após a reconstituição com 1,5 ml de água para preparações injectáveis, cada ml contém 10 mg de tiotepa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.
Via intravenosa, após a reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a reconstituição, utilizar no espaço de 8 horas quando conservado num frigorífico.
Após a diluição, utilizar no espaço de 24 horas quando conservado num frigorífico.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C). Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/622/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TEPADINA 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TEPADINA 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
tiotepa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

15 mg

6. OUTRAS

ADIENNE S.r.l. S.U.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TEPADINA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
tiotepa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco para injectáveis contém 100 mg de tiotepa. Após a reconstituição com 10 ml de água para preparações injectáveis, cada ml contém 10 mg de tiotepa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.
Via intravenosa, após a reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a reconstituição, utilizar no espaço de 8 horas quando conservado num frigorífico.
Após a diluição, utilizar no espaço de 24 horas quando conservado num frigorífico.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C). Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/622/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TEPADINA 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TEPADINA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
tiotepa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTRAS

ADIENNE S.r.l. S.U.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TEPADINA 400 mg pó e solvente para solução para perfusão
tiotepa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um saco contém 400 mg de tiotepa.

Após a reconstituição com solvente, cada ml de solução contém 1 mg de tiotepa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Solvente: cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para perfusão

Um saco contém 400 mg de tiotepa e 400 ml de solvente

1 saco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após reconstituição.

Ativar o selo e misturar suavemente o pó com o solvente.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar para mais instruções e dose recomendada.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a ativação do saco e reconstituição: Consultar o folheto informativo para mais informações.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C). Não congelar.
Conservar o saco no invólucro de alumínio para protegê-lo da ativação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/622/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TEPADINA 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

INVÓLUCRO DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TEPADINA 400 mg pó e solvente para solução para perfusão
tiotepa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um saco contém 400 mg de tiotepa.

Após a reconstituição com solvente, cada ml de solução contém 1 mg de tiotepa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Solvente: cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para perfusão

Um saco contém 400 mg de tiotepa e 400 ml de solvente

1 saco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após reconstituição.

Ativar o selo e misturar suavemente o pó com o solvente.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar para mais instruções e dose recomendada.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a ativação do saco e reconstituição: Consultar o folheto informativo para mais informações.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C). Não congelar.
Conservar o saco no invólucro de alumínio para protegê-lo da ativação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/622/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SACO DO RÓTULO INTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

TEPADINA 400 mg pó e solvente para solução para perfusão
tiotepa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um saco contém 400 mg de tiotepa.

Após a reconstituição com solvente, cada ml de solução contém 1 mg de tiotepa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Solvente: cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para perfusão

Um saco contém 400 mg de tiotepa e 400 ml de solvente

1 saco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após reconstituição.

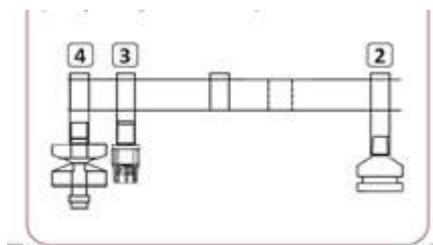
Ativar o selo e misturar suavemente o pó com o solvente.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar para mais instruções e dose recomendada.

2 – Porta cega (NUNCA use esta porta)

3 – Porta *Luer* (para ajuste da dose e perfusão do medicamento)

4 – Porta de torção (para perfusão do medicamento)



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a ativação do saco e reconstituição: Consultar o folheto informativo para mais informações.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C). Não congelar.
Conservar o saco no invólucro de alumínio para protegê-lo da ativação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/622/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TEPADINA 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão tiotepa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é TEPADINA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar TEPADINA
3. Como utilizar TEPADINA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar TEPADINA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TEPADINA e para que é utilizado

TEPADINA contém a substância activa tiotepa, que pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes alquilantes.

TEPADINA é utilizado para preparar doentes para o transplante da medula óssea. O seu modo de acção consiste na destruição das células da medula óssea. Isto permite o transplante de novas células da medula óssea (células progenitoras hematopoiéticas), o que por sua vez permite que o organismo produza células sanguíneas saudáveis.

TEPADINA pode ser utilizado em adultos, crianças e adolescentes.

2. O que precisa de saber antes de utilizar TEPADINA

Não utilize TEPADINA

- se tem alergia a tiotepa,
- se está grávida ou se pensa que pode estar grávida,
- se está a amamentar,
- se está a receber vacinação para a febre amarela, vacinação com vírus vivos ou bactérias.

Advertências e precauções

Deve informar o seu médico se tiver:

- problemas no fígado ou nos rins,
- problemas no coração ou nos pulmões,
- convulsões/crises (epilepsia) ou se as teve no passado (se tratado com fenitoína ou fosfenitoína).

Como a TEPADINA destrói as células da medula óssea responsáveis pela produção de células sanguíneas, será necessário realizar análises regulares ao sangue durante o tratamento para uma verificação dos hemogramas.

Para prevenir e controlar as infecções, ser-lhe-ão fornecidos anti-infecciosos.

TEPADINA pode causar um outro tipo de cancro no futuro. O seu médico irá discutir este risco consigo.

Outros medicamentos e TEPADINA

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Informe o seu médico se estiver grávida ou se pensa que pode estar grávida antes de receber TEPADINA. Não tem de utilizar TEPADINA durante a gravidez.

Tanto as mulheres como os homens que estiverem a tomar TEPADINA têm de utilizar métodos anticoncepcionais eficazes durante o tratamento. Os homens não devem ter filhos enquanto estiverem a ser tratados com TEPADINA e durante o ano seguinte ao fim do tratamento.

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Como medida de precaução, as mulheres não têm de amamentar durante o tratamento com TEPADINA.

TEPADINA pode diminuir a fertilidade masculina ou feminina. Os doentes do sexo masculino devem recorrer à preservação de esperma antes do início da terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É provável que certas reações adversas da tiotepa, como tonturas, dor de cabeça e visão turva, possam afetar a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Caso se sinta afetado, não conduza nem utilize máquinas.

3. Como utilizar TEPADINA

O seu médico calculará a dose de acordo com a sua superfície ou peso corporal e a sua doença.

Como utilizar TEPADINA

TEPADINA é administrado por um profissional de saúde qualificado sob a forma de perfusão intravenosa (administração gota a gota numa veia) após a diluição do frasco para injectáveis individual. Cada perfusão terá uma duração de 2 a 4 horas.

Frequência de administração

Írá receber as perfusões a cada 12 ou 24 horas. A duração do tratamento pode alcançar um máximo de 5 dias. A frequência da administração e a duração do tratamento dependem da sua doença.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, TEPADINA pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas

Os efeitos secundários mais graves associados ao tratamento com TEPADINA ou ao procedimento de transplante podem incluir

- diminuição das contagens de células sanguíneas em circulação (efeito pretendido do medicamento para prepará-lo para a perfusão do transplante)
- infecção
- perturbações no fígado (hepáticas), incluindo o bloqueio de uma veia hepática
- o enxerto ataca o seu organismo (doença de enxerto contra hospedeiro)
- complicações respiratórias

O seu médico irá monitorizar regularmente os seus hemogramas e enzimas hepáticas para detectar e controlar estes acontecimentos.

Os efeitos secundários de TEPADINA podem ocorrer com determinadas frequências, que são definidas de seguida:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afectar mais de 1 utilizador em cada 10)

- aumento da susceptibilidade a infecções
- estado inflamatório no corpo inteiro (sepsis)
- contagens reduzidas de glóbulos brancos, plaquetas e glóbulos vermelhos (anemia)
- as células transplantadas atacam o organismo (doença de enxerto contra hospedeiro)
- tonturas, dor de cabeça, visão turva
- tremor descontrolado do corpo (convulsão)
- sensação de formigueiro, picadas ou dormência (parestesia)
- perda parcial de movimento
- paragem cardíaca
- enjoos, vômitos, diarreia
- inflamação da mucosa da boca (mucosite)
- estômago, esófago, intestino irritado
- inflamação do cólon
- anorexia, diminuição do apetite
- níveis elevados de açúcar no sangue
- erupção cutânea, comichão, descamação
- perturbação da cor da pele (não confundir com icterícia – ver abaixo)
- vermelhidão da pele (eritema)
- perda de cabelo
- dor de costas e de barriga, dor
- dor muscular e articular
- actividade eléctrica anormal no coração (arritmia)
- inflamação do tecido pulmonar
- dilatação do fígado
- função orgânica alterada
- bloqueio de uma veia hepática (doença veno-oclusiva, DVO)
- amarelecimento da pele e olhos (icterícia)
- diminuição da audição
- obstrução linfática
- tensão alta
- aumento das enzimas hepáticas, renais e digestivas
- níveis anormais de electrólitos no sangue
- aumento de peso
- febre, fraqueza geral, arrepios
- sangramentos (hemorragias)
- hemorragia nasal
- inchaço geral devido a retenção de líquidos (edema)
- dor ou inflamação no local da perfusão
- infecção ocular (conjuntivite)
- diminuição do número de espermatozóides
- hemorragia vaginal
- ausência de períodos menstruais (amenorreia)
- perda de memória
- atraso do aumento de peso e altura
- disfunção da bexiga
- produção diminuída de testosterona
- produção insuficiente da hormona tiroideia
- actividade deficiente da glândula pituitária
- estado de confusão.

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 utilizador em cada 10)

- ansiedade, confusão
- inchaço anormal de uma das artérias no cérebro (aneurisma intracraniano)
- creatinina elevada
- reacções alérgicas
- obstrução de um vaso sanguíneo (embolia)
- perturbação do ritmo cardíaco
- incapacidade cardíaca
- incapacidade cardiovascular
- deficiência de oxigénio
- acumulação de líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- hemorragia pulmonar
- paragem respiratória
- sangue na urina (hematúria) e insuficiência renal moderada
- inflamação da bexiga
- desconforto ao urinar e diminuição da produção de urina (disúria e oligúria)
- aumento da quantidade de componentes de azoto na circulação sanguínea (aumento de BUN)
- cataratas
- incapacidade do fígado
- hemorragia cerebral
- tosse
- prisão de ventre e desconforto no estômago
- obstrução do intestino
- perfuração do estômago
- alterações do tónus muscular
- perda significativa de coordenação dos movimentos musculares
- nódoas negras devido a contagem baixa de plaquetas
- sintomas de menopausa
- cancro (segundas tumores primários)
- função cerebral anormal
- infertilidade masculina e feminina

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar 1 utilizador em cada 100)

- inflamação e exfoliação da pele (psoríase eritrodérmica)
- delírio, nervosismo, alucinações, agitação
- úlcera gastrointestinal
- inflamação do tecido muscular do coração (miocardite)
- estado cardíaco anormal (cardiomiopatia)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- aumento da tensão arterial nas artérias (vasos sanguíneos) dos pulmões (hipertensão arterial pulmonar)
- danos graves a nível cutâneo (por exemplo, lesões graves, bolhas, etc.) potencialmente envolvendo toda a superfície corporal, situação que pode ser fatal
- danos na substância branca do cérebro que podem mesmo ser fatais (leucoencefalopatia).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TEPADINA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize TEPADINA após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injectáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).
Não congelar.

Após a reconstituição, o medicamento mantém-se estável durante 8 horas quando conservado a 2°C – 8°C.

Após a diluição, o medicamento mantém-se estável durante 24 horas quando conservado a 2°C – 8°C e durante 4 horas quando conservado a 25°C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TEPADINA

- A substância activa é tiotepa. Um frasco contém 15 mg de tiotepa. Após a reconstituição, cada ml contém 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA não contém quaisquer outros componentes.

Qual o aspecto de TEPADINA e conteúdo da embalagem

TEPADINA é um pó cristalino branco fornecido num frasco para injectáveis de vidro que contém 15 mg de tiotepa.

Cada embalagem contém 1 frasco para injectáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itália

Tel. +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tél: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

GUIA DE PREPARAÇÃO

TEPADINA 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Tiotepa

Leia este guia antes da preparação e administração de TEPADINA.

1. APRESENTAÇÃO

TEPADINA é fornecido sob a forma de 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão. TEPADINA tem de ser reconstituído e diluído antes de ser administrado.

2. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO E MANUSEAMENTO

Em geral

Devem ser aplicados os procedimentos para o manuseamento e a eliminação adequados dos medicamentos antineoplásicos. Todos os procedimentos de transferência implicam a observância rigorosa das técnicas assépticas, de preferência empregando uma câmara de fluxo laminar vertical. Tal como sucede com outros compostos citotóxicos, é necessário tomar as devidas precauções ao manusear e preparar as soluções de TEPADINA para evitar um contacto accidental com a pele ou membranas mucosas. Podem ocorrer reacções tóxicas associadas à exposição accidental a tiotepa. Com efeito, é aconselhável o uso de luvas durante a preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre accidentalmente em contacto com a pele, esta tem de ser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre accidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas tem de ser lavadas cuidadosamente com água abundante.

Cálculo da dose de TEPADINA

TEPADINA é administrado em doses diferentes, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, a doentes antes de um transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), para doenças hematológicas ou tumores sólidos.

A posologia de TEPADINA é indicada, em doentes adultos e pediátricos, de acordo com o tipo de TCPH (autólogo ou alogénico) e doença.

Posologia em adultos

TCPH AUTÓLOGO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada de 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 2 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DA MAMA

A dose recomendada varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 3 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DOS OVÁRIOS

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada em 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DAS CÉLULAS GERMINATIVAS

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada no linfoma é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Posologia em doentes pediátricos

TCPH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 150 mg/m²/dia (6 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada varia de 200 mg/m²/dia (8 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia), dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CITOPENIA REFRACTÁRIA

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

DOENÇAS GENÉTICAS

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

ANEMIA FALCIFORME

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Reconstituição

TEPADINA tem deser reconstituído com 1,5 ml de água estéril para preparações injectáveis.

Utilizando uma seringa com agulha, recolha assepticamente 1,5 ml de água estéril para preparações injectáveis.

Injecte o conteúdo da seringa no frasco para injectáveis através da rolha de borracha.

Retire a seringa e a agulha e misture manualmente, invertendo o frasco para injectáveis repetidamente.

Só tem deser utilizadas soluções incolores e sem partículas. As soluções reconstituídas podem ocasionalmente mostrar opalescência; tais soluções podem ainda assim ser administradas.

Diluição adicional no saco de perfusão

A solução reconstituída é hipotónica e tem de ser diluída adicionalmente antes da administração com 500 ml da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml no caso de a dose ser superior a 500 mg) ou num volume apropriado da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de modo a obter uma concentração final de TEPADINA entre 0,5 e 1 mg/ml.

Administração

TEPADINA solução para perfusão deve ser inspeccionada visualmente para detectar a presença de partículas antes de ser administrada. As soluções que contêm precipitado devem ser eliminadas.

A solução para perfusão tem de ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. A filtragem não altera a potência da solução.

TEPADINA deve ser administrado em condições assépticas como uma perfusão de 2 a 4 horas, à temperatura ambiente (cerca de 25°C) e em condições de iluminação normais.

Antes e após cada perfusão, a linha de cateter permanente deve ser irrigada com cerca de 5 ml da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Eliminação

TEPADINA destina-se a uma utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TEPADINA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão tiotepa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TEPADINA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar TEPADINA
3. Como utilizar TEPADINA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar TEPADINA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TEPADINA e para que é utilizado

TEPADINA contém a substância activa tiotepa, que pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes alquilantes.

TEPADINA é utilizado para preparar doentes para o transplante da medula óssea. O seu modo de acção consiste na destruição das células da medula óssea. Isto permite o transplante de novas células da medula óssea (células progenitoras hematopoiéticas), o que por sua vez permite que o organismo produza células sanguíneas saudáveis.

TEPADINA pode ser utilizado em adultos, crianças e adolescentes.

2. O que precisa de saber antes de utilizar TEPADINA

Não utilize TEPADINA

- se tem alergia a tiotepa,
- se está grávida ou se pensa que pode estar grávida,
- se está a amamentar,
- se está a receber vacinação para a febre amarela, vacinação com vírus vivos ou bactérias.

Advertências e precauções

Deve informar o seu médico se tiver:

- problemas no fígado ou nos rins,
- problemas no coração ou nos pulmões,
- convulsões/crises (epilepsia) ou se as teve no passado (se tratado com fenitoína ou fosfenitoína).

Como a TEPADINA destrói as células da medula óssea responsáveis pela produção de células sanguíneas, será necessário realizar análises regulares ao sangue durante o tratamento para uma verificação dos hemogramas.

Para prevenir e controlar as infecções, ser-lhe-ão fornecidos anti-infecciosos.

TEPADINA pode causar um outro tipo de cancro no futuro. O seu médico irá discutir este risco consigo.

Outros medicamentos e TEPADINA

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Informe o seu médico se estiver grávida ou se pensa que pode estar grávida antes de receber TEPADINA. Não tem de utilizar TEPADINA durante a gravidez.

Tanto as mulheres como os homens que estiverem a tomar TEPADINA têm de utilizar métodos anticoncepcionais eficazes durante o tratamento. Os homens não devem ter filhos enquanto estiverem a ser tratados com TEPADINA e durante o ano seguinte ao fim do tratamento.

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Como medida de precaução, as mulheres não têm de amamentar durante o tratamento com TEPADINA.

TEPADINA pode diminuir a fertilidade masculina ou feminina. Os doentes do sexo masculino devem recorrer à preservação de espermatozoides antes do início da terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É provável que certas reações adversas da tiotepa, como tonturas, dor de cabeça e visão turva, possam afetar a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Caso se sinta afetado, não conduza nem utilize máquinas.

3. Como utilizar TEPADINA

O seu médico calculará a dose de acordo com a sua superfície ou peso corporal e a sua doença.

Como utilizar TEPADINA

TEPADINA é administrado por um profissional de saúde qualificado sob a forma de perfusão intravenosa (administração gota a gota numa veia) após a diluição do frasco para injectáveis individual. Cada perfusão terá uma duração de 2 a 4 horas.

Frequência de administração

Irá receber as perfusões a cada 12 ou 24 horas. A duração do tratamento pode alcançar um máximo de 5 dias. A frequência da administração e a duração do tratamento dependem da sua doença.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, TEPADINA pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas

Os efeitos secundários mais graves associados ao tratamento com TEPADINA ou ao procedimento de transplante podem incluir

- diminuição das contagens de células sanguíneas em circulação (efeito pretendido do medicamento para prepará-lo para a perfusão do transplante)
- infecção
- perturbações no fígado (hepáticas), incluindo o bloqueio de uma veia hepática
- o enxerto ataca o seu organismo (doença de enxerto contra hospedeiro)
- complicações respiratórias

O seu médico irá monitorizar regularmente os seus hemogramas e enzimas hepáticas para detectar e controlar estes acontecimentos.

Os efeitos secundários de TEPADINA podem ocorrer com determinadas frequências, que são definidas de seguida:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afectar mais de 1 utilizador em cada 10)

- aumento da susceptibilidade a infecções
- estado inflamatório no corpo inteiro (sepsis)
- contagens reduzidas de glóbulos brancos, plaquetas e glóbulos vermelhos (anemia)
- as células transplantadas atacam o organismo (doença de enxerto contra hospedeiro)
- tonturas, dor de cabeça, visão turva
- tremor descontrolado do corpo (convulsão)
- sensação de formigueiro, picadas ou dormência (parestesia)
- perda parcial de movimento
- paragem cardíaca
- enjoos, vômitos, diarreia
- inflamação da mucosa da boca (mucosite)
- estômago, esófago, intestino irritado
- inflamação do cólon
- anorexia, diminuição do apetite
- níveis elevados de açúcar no sangue
- erupção cutânea, comichão, descamação
- perturbação da cor da pele (não confundir com icterícia – ver abaixo)
- vermelhidão da pele (eritema)
- perda de cabelo
- dor de costas e de barriga, dor
- dor muscular e articular
- actividade eléctrica anormal no coração (arritmia)
- inflamação do tecido pulmonar
- dilatação do fígado
- função orgânica alterada
- bloqueio de uma veia hepática (doença veno-oclusiva, DVO)
- amarelecimento da pele e olhos (icterícia)
- diminuição da audição
- obstrução linfática
- tensão alta
- aumento das enzimas hepáticas, renais e digestivas
- níveis anormais de electrólitos no sangue
- aumento de peso
- febre, fraqueza geral, arrepios
- sangramentos (hemorragias)
- hemorragia nasal
- inchaço geral devido a retenção de líquidos (edema)
- dor ou inflamação no local da perfusão
- infecção ocular (conjuntivite)
- diminuição do número de espermatozóides
- hemorragia vaginal
- ausência de períodos menstruais (amenorreia)
- perda de memória
- atraso do aumento de peso e altura
- disfunção da bexiga
- produção diminuída de testosterona
- produção insuficiente da hormona tiroideia
- actividade deficiente da glândula pituitária
- estado de confusão.

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 utilizador em cada 10)

- ansiedade, confusão
- inchaço anormal de uma das artérias no cérebro (aneurisma intracraniano)
- creatinina elevada
- reacções alérgicas
- obstrução de um vaso sanguíneo (embolia)
- perturbação do ritmo cardíaco
- incapacidade cardíaca
- incapacidade cardiovascular
- deficiência de oxigénio
- acumulação de líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- hemorragia pulmonar
- paragem respiratória
- sangue na urina (hematúria) e insuficiência renal moderada
- inflamação da bexiga
- desconforto ao urinar e diminuição da produção de urina (disúria e oligúria)
- aumento da quantidade de componentes de azoto na circulação sanguínea (aumento de BUN)
- cataratas
- incapacidade do fígado
- hemorragia cerebral
- tosse
- prisão de ventre e desconforto no estômago
- obstrução do intestino
- perfuração do estômago
- alterações do tónus muscular
- perda significativa de coordenação dos movimentos musculares
- nódoas negras devido a contagem baixa de plaquetas
- sintomas de menopausa
- cancro (segundas tumores primários)
- função cerebral anormal
- infertilidade masculina e feminina

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar 1 utilizador em cada 100)

- inflamação e exfoliação da pele (psoríase eritrodérmica)
- delírio, nervosismo, alucinações, agitação
- úlcera gastrointestinal
- inflamação do tecido muscular do coração (miocardite)
- estado cardíaco anormal (cardiomiopatia)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- aumento da tensão arterial nas artérias (vasos sanguíneos) dos pulmões (hipertensão arterial pulmonar)
- danos graves a nível cutâneo (por exemplo, lesões graves, bolhas, etc.) potencialmente envolvendo toda a superfície corporal, situação que pode ser fatal
- danos na substância branca do cérebro que podem mesmo ser fatais (leucoencefalopatia).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TEPADINA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize TEPADINA após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injectáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).
Não congelar.

Após a reconstituição, o medicamento mantém-se estável durante 8 horas quando conservado a 2°C – 8°C.

Após a diluição, o medicamento mantém-se estável durante 24 horas quando conservado a 2°C – 8°C e durante 4 horas quando conservado a 25°C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TEPADINA

- A substância activa é tiotepa. Um frasco para injectáveis contém 100 mg de tiotepa. Após reconstituição, cada ml contém 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA não contém quaisquer outros componentes.

Qual o aspecto de TEPADINA e conteúdo da embalagem

TEPADINA é um pó cristalino branco fornecido num frasco para injectáveis de vidro que contém 100 mg de tiotepa.

Cada embalagem contém 1 frasco para injectáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv
Tél: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv
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

Ελλάδα

Accaord 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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

GUIA DE PREPARAÇÃO

TEPADINA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Tiotepa

Leia este guia antes da preparação e administração de TEPADINA.

1. APRESENTAÇÃO

TEPADINA é fornecido sob a forma de 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão. TEPADINA tem de ser reconstituído e diluído antes de ser administrado.

2. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO E MANUSEAMENTO

Em geral

Devem ser aplicados os procedimentos para o manuseamento e a eliminação adequados dos medicamentos antineoplásicos. Todos os procedimentos de transferência implicam a observância rigorosa das técnicas assépticas, de preferência empregando uma câmara de fluxo laminar vertical. Tal como sucede com outros compostos citotóxicos, é necessário tomar as devidas precauções ao manusear e preparar as soluções de TEPADINA para evitar um contacto accidental com a pele ou membranas mucosas. Podem ocorrer reacções tóxicas associadas à exposição accidental a tiotepa. Com efeito, é aconselhável o uso de luvas durante a preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre accidentalmente em contacto com a pele, esta tem de ser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre accidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas tem de ser lavadas cuidadosamente com água abundante.

Cálculo da dose de TEPADINA

TEPADINA é administrado em doses diferentes, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, a doentes antes de um transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), para doenças hematológicas ou tumores sólidos.

A posologia de TEPADINA é indicada, em doentes adultos e pediátricos, de acordo com o tipo de TCPH (autólogo ou alogénico) e doença.

Posologia em adultos

TCPH AUTÓLOGO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada de 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 2 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DA MAMA

A dose recomendada varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 3 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DOS OVÁRIOS

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada em 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DAS CÉLULAS GERMINATIVAS

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada no linfoma é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem

exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Posologia em doentes pediátricos

TCPH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 150 mg/m²/dia (6 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada varia de 200 mg/m²/dia (8 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia), dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CITOPENIA REFRACTÁRIA

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

DOENÇAS GENÉTICAS

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

ANEMIA FALCIFORME

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Reconstituição

TEPADINA tem de ser reconstituído com 10 ml de água estéril para preparações injectáveis.

Utilizando uma seringa com agulha, recolha assepticamente 10 ml de água estéril para preparações injectáveis.

Injecte o conteúdo da seringa no frasco para injectáveis através da rolha de borracha.

Retire a seringa e a agulha e misture manualmente, invertendo o frasco para injectáveis repetidamente. Só tem de ser utilizadas soluções incolores e sem partículas. As soluções reconstituídas podem ocasionalmente mostrar opalescência; tais soluções podem ainda assim ser administradas.

Diluição adicional no saco de perfusão

A solução reconstituída é hipotónica e tem de ser diluída adicionalmente antes da administração com 500 ml da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml no caso de a dose ser superior a 500 mg) ou num volume apropriado da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de modo a obter uma concentração final de TEPADINA entre 0,5 e 1 mg/ml.

Administração

TEPADINA solução para perfusão deve ser inspeccionada visualmente para detectar a presença de partículas antes de ser administrada. As soluções que contêm precipitado devem ser eliminadas.

A solução para perfusão tem de ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. A filtração não altera a potência da solução.

TEPADINA deve ser administrado em condições assépticas como uma perfusão de 2 a 4 horas, à temperatura ambiente (cerca de 25°C) e em condições de iluminação normais.

Antes e após cada perfusão, a linha de cateter permanente deve ser irrigada com cerca de 5 ml da solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Eliminação

TEPADINA destina-se a uma utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TEPADINA 400 mg pó e solvente para solução para perfusão tiotepa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TEPADINA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar TEPADINA
3. Como utilizar TEPADINA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar TEPADINA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TEPADINA e para que é utilizado

TEPADINA contém a substância activa tiotepa, que pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes alquilantes.

TEPADINA é utilizado para preparar doentes para o transplante da medula óssea. O seu modo de acção consiste na destruição das células da medula óssea. Isto permite o transplante de novas células da medula óssea (células progenitoras hematopoiéticas), o que por sua vez permite que o organismo produza células sanguíneas saudáveis.

TEPADINA pode ser utilizado em adultos, crianças e adolescentes.

2. O que precisa de saber antes de utilizar TEPADINA

Não utilize TEPADINA

- se tem alergia a tiotepa,
- se está grávida ou se pensa que pode estar grávida,
- se está a amamentar,
- se está a receber vacinação para a febre amarela, vacinação com vírus vivos ou bactérias.

Advertências e precauções

Deve informar o seu médico se tiver:

- problemas no fígado ou nos rins,
- problemas no coração ou nos pulmões,
- convulsões/crises (epilepsia) ou se as teve no passado (se tratado com fenitoína ou fosfenitoína).

Como a TEPADINA destrói as células da medula óssea responsáveis pela produção de células sanguíneas, será necessário realizar análises regulares ao sangue durante o tratamento para uma verificação dos hemogramas.

Para prevenir e controlar as infecções, ser-lhe-ão fornecidos anti-infecciosos.

TEPADINA pode causar um outro tipo de cancro no futuro. O seu médico irá discutir este risco consigo.

Outros medicamentos e TEPADINA

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Informe o seu médico se estiver grávida ou se pensa que pode estar grávida antes de receber TEPADINA. Não tem de utilizar TEPADINA durante a gravidez.

Tanto as mulheres como os homens que estiverem a tomar TEPADINA tem de utilizar métodos anticoncepcionais eficazes durante o tratamento. Os homens não devem ter filhos enquanto estiverem a ser tratados com TEPADINA e durante o ano seguinte ao fim do tratamento.

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Como medida de precaução, as mulheres não tem de amamentar durante o tratamento com TEPADINA.

TEPADINA pode diminuir a fertilidade masculina ou feminina. Os doentes do sexo masculino devem recorrer à preservação de espermatozoides antes do início da terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É provável que certas reações adversas da tiotepa, como tonturas, dor de cabeça e visão turva, possam afetar a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Caso se sinta afetado, não conduza nem utilize máquinas.

TEPADINA contém sódio

Este medicamento contém 1 418 mg (61,6 mmol) de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada saco. Isto é equivalente a 70,9% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar TEPADINA

O seu médico calculará a dose de acordo com a sua superfície ou peso corporal e a sua doença.

Como utilizar TEPADINA

TEPADINA é administrado por um profissional de saúde qualificado sob a forma de perfusão intravenosa (administração gota a gota numa veia) após a reconstituição do saco para injectáveis individual. Cada perfusão terá uma duração de 2 a 4 horas.

Frequência de administração

Irá receber as perfusões a cada 12 ou 24 horas. A duração do tratamento pode alcançar um máximo de 5 dias. A frequência da administração e a duração do tratamento dependem da sua doença.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, TEPADINA pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas

Os efeitos secundários mais graves associados ao tratamento com TEPADINA ou ao procedimento de transplante podem incluir

- diminuição das contagens de células sanguíneas em circulação (efeito pretendido do medicamento para prepará-lo para a perfusão do transplante)
- infecção
- perturbações no fígado (hepáticas), incluindo o bloqueio de uma veia hepática

- o enxerto ataca o seu organismo (doença de enxerto contra hospedeiro)
- complicações respiratórias

O seu médico irá monitorizar regularmente os seus hemogramas e enzimas hepáticas para detectar e controlar estes acontecimentos.

Os efeitos secundários de TEPADINA podem ocorrer com determinadas frequências, que são definidas de seguida:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afectar mais de 1 utilizador em cada 10)

- aumento da susceptibilidade a infecções
- estado inflamatório no corpo inteiro (sepsis)
- contagens reduzidas de glóbulos brancos, plaquetas e glóbulos vermelhos (anemia)
- as células transplantadas atacam o organismo (doença de enxerto contra hospedeiro)
- tonturas, dor de cabeça, visão turva
- tremor descontrolado do corpo (convulsão)
- sensação de formigueiro, picadas ou dormência (parestesia)
- perda parcial de movimento
- paragem cardíaca
- enjoos, vómitos, diarreia
- inflamação da mucosa da boca (mucosite)
- estômago, esófago, intestino irritado
- inflamação do cólon
- anorexia, diminuição do apetite
- níveis elevados de açúcar no sangue
- erupção cutânea, comichão, descamação
- perturbação da cor da pele (não confundir com icterícia – ver abaixo)
- vermelhidão da pele (eritema)
- perda de cabelo
- dor de costas e de barriga, dor
- dor muscular e articular
- actividade eléctrica anormal no coração (arritmia)
- inflamação do tecido pulmonar
- dilatação do fígado
- função orgânica alterada
- bloqueio de uma veia hepática (doença veno-oclusiva, DVO)
- amarelecimento da pele e olhos (icterícia)
- diminuição da audição
- obstrução linfática
- tensão alta
- aumento das enzimas hepáticas, renais e digestivas
- níveis anormais de electrólitos no sangue
- aumento de peso
- febre, fraqueza geral, arrepios
- sangramentos (hemorragias)
- hemorragia nasal
- inchaço geral devido a retenção de líquidos (edema)
- dor ou inflamação no local da perfusão
- infecção ocular (conjuntivite)
- diminuição do número de espermatozóides
- hemorragia vaginal
- ausência de períodos menstruais (amenorreia)
- perda de memória
- atraso do aumento de peso e altura
- disfunção da bexiga
- produção diminuída de testosterona
- produção insuficiente da hormona tiroideia
- actividade deficiente da glândula pituitária

- estado de confusão.

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 utilizador em cada 10)

- ansiedade, confusão
- inchaço anormal de uma das artérias no cérebro (aneurisma intracraniano)
- creatinina elevada
- reacções alérgicas
- obstrução de um vaso sanguíneo (embolia)
- perturbação do ritmo cardíaco
- incapacidade cardíaca
- incapacidade cardiovascular
- deficiência de oxigénio
- acumulação de líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- hemorragia pulmonar
- paragem respiratória
- sangue na urina (hematúria) e insuficiência renal moderada
- inflamação da bexiga
- desconforto ao urinar e diminuição da produção de urina (disúria e oligúria)
- aumento da quantidade de componentes de azoto na circulação sanguínea (aumento de BUN)
- cataratas
- incapacidade do fígado
- hemorragia cerebral
- tosse
- prisão de ventre e desconforto no estômago
- obstrução do intestino
- perfuração do estômago
- alterações do tónus muscular
- perda significativa de coordenação dos movimentos musculares
- nódoas negras devido a contagem baixa de plaquetas
- sintomas de menopausa
- cancro (segundas tumores primários)
- função cerebral anormal
- infertilidade masculina e feminina

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar 1 utilizador em cada 100)

- inflamação e exfoliação da pele (psoríase eritrodérmica)
- delírio, nervosismo, alucinações, agitação
- úlcera gastrointestinal
- inflamação do tecido muscular do coração (miocardite)
- estado cardíaco anormal (cardiomiopatia)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- aumento da tensão arterial nas artérias (vasos sanguíneos) dos pulmões (hipertensão arterial pulmonar)
- danos graves a nível cutâneo (por exemplo, lesões graves, bolhas, etc.) potencialmente envolvendo toda a superfície corporal, situação que pode ser fatal
- danos na substância branca do cérebro que podem mesmo ser fatais (leucoencefalopatia).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TEPADINA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize TEPADINA após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do invólucro de alumínio e no saco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

Conserve o saco no invólucro de alumínio para protegê-lo da ativação.

Após a ativação e reconstituição do saco, o medicamento mantém-se estável durante até 48 horas quando conservado a 2 °C – 8 °C e durante até 6 horas quando conservado a 25 °C.
De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TEPADINA

- A substância ativa é tiotepa.

Um saco contém 400 mg de tiotepa.

Após a reconstituição com o solvente, cada ml de solução contém 1 mg de tiotepa.

- Os outros ingredientes são cloreto de sódio e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “TEPADINA contém sódio”).

Qual o aspecto de TEPADINA e conteúdo da embalagem

TEPADINA é fornecido num saco de câmara dupla contendo 400 mg de tiotepa e 400 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Após a reconstituição, o saco contém uma solução límpida e incolor para perfusão.

Cada saco está acondicionado num invólucro de alumínio.

Cada embalagem contém 1 saco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itália

Tel. +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tél: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tel/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

GUIA DE PREPARAÇÃO

TEPADINA 400 mg pó e solvente para solução para perfusão

Tiotepa

Leia este guia antes da preparação e administração de TEPADINA.

1. APRESENTAÇÃO

Um saco contém 400 mg de tiotepa.

Após a reconstituição com o solvente, cada ml de solução contém 1 mg de tiotepa. TEPADINA tem de ser reconstituído antes da administração.

2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Cálculo da dose de TEPADINA

TEPADINA é administrado em doses diferentes, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, a doentes antes de um transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), para doenças hematológicas ou tumores sólidos.

A posologia de TEPADINA é indicada, em doentes adultos e pediátricos, de acordo com o tipo de TCPH (autólogo ou alogénico) e doença.

Caso seja necessário, tem de se proceder ao ajuste da dose de TEPADINA de acordo com a aplicação específica.

No caso da dose calculada necessária ser superior a 400 mg, mas inferior a um seu múltiplo, será solicitado ao utilizador que adicione os mg necessários de frascos para injetáveis de TEPADINA, utilizando uma porta específica (porta *luer*) de TEPADINA 400 mg (Passo 5 das Instruções de Utilização incluídas no folheto informativo).

No caso da dose calculada necessária ser inferior a 400 mg, será solicitado ao utilizador que retire os mg desnecessários da solução de 1 mg/ml totalmente reconstituída ou prepare uma bomba de perfusão com a quantidade de medicamento a ser administrada em ml.

Posologia em adultos

TCPH AUTÓLOGO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m²/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada de 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 2 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DA MAMA

A dose recomendada varia de 120 mg/m²/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 125 mg/m²/dia (3,38 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 3 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CANCRO DOS OVÁRIOS

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada em 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DAS CÉLULAS GERMINATIVAS

A dose recomendada varia de 150 mg/m²/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LINFOMA

A dose recomendada no linfoma é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

MIELOMA MÚLTIPLO

A dose recomendada é de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada varia de 185 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m²/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada é de 370 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Posologia em doentes pediátricos

TCPH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia de 150 mg/m²/dia (6 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TUMORES DO SNC

A dose recomendada varia de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) a 350 mg/m²/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas em apenas 1 dia ou durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TALASSEMIA

A dose recomendada varia de 200 mg/m²/dia (8 mg/kg/dia) a 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia), dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CITOPENIA REFRACTÁRIA

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

DOENÇAS GENÉTICAS

A dose recomendada é de 125 mg/m²/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

ANEMIA FALCIFORME

A dose recomendada é de 250 mg/m²/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Ativação do saco e reconstituição

TEPADINA 400 mg tem de ser reconstituído com 400 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). A solução reconstituída final é obtida depois de se quebrar o selo destacável do saco de dupla câmara e se misturarem os conteúdos (pó e solvente) do saco até à dissolução completa do pó.

Após a reconstituição com o solvente, cada ml de solução contém 1 mg de tiotepa.

Apenas têm de ser utilizadas soluções incolores, sem quaisquer partículas.

Não utilize este medicamento, se notar quaisquer sinais visíveis de deterioração.

Administração

TEPADINA solução para perfusão deve ser inspeccionada visualmente para detectar a presença de partículas antes de ser administrada. As soluções que contêm precipitado devem ser eliminadas.

A solução para perfusão tem de ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. A filtragem não altera a potência da solução.

TEPADINA deve ser administrado em condições assépticas como uma perfusão de 2 a 4 horas, à temperatura ambiente (cerca de 25°C) e em condições de iluminação normais.

Antes e após cada perfusão, a linha de cateter permanente deve ser irrigada com cerca de 5 ml da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

3. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO E MANUSEAMENTO

Em geral

Devem ser aplicados os procedimentos para o manuseamento e a eliminação adequados dos medicamentos antineoplásicos. Todos os procedimentos de transferência implicam a observância rigorosa das técnicas assépticas, de preferência empregando uma câmara de fluxo laminar vertical. Tal como sucede com outros compostos citotóxicos, é necessário tomar as devidas precauções ao manusear e preparar as soluções de TEPADINA para evitar um contacto accidental com a pele ou membranas mucosas. Podem ocorrer reacções tóxicas associadas à exposição accidental a tiotepa. Com efeito, é aconselhável o uso de luvas durante a preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre accidentalmente em contacto com a pele, esta tem de ser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre accidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas tem de ser lavadas cuidadosamente com água abundante.

Eliminação

TEPADINA destina-se a uma utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Figura A

1 – Entalhe da bolsa protetora

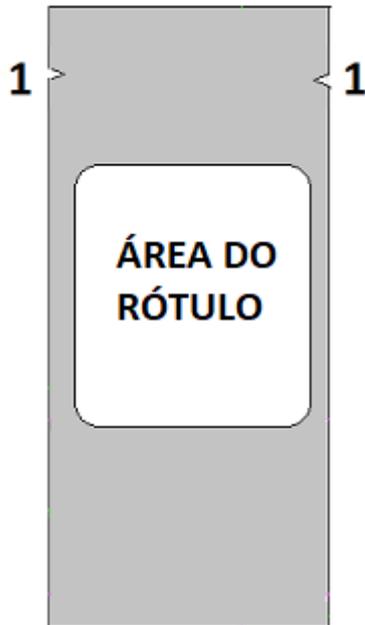
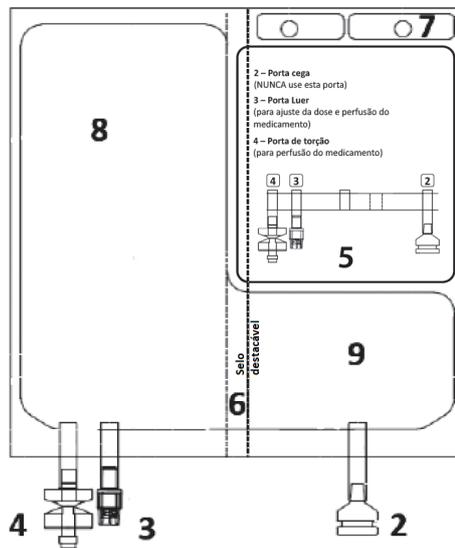


Figura B

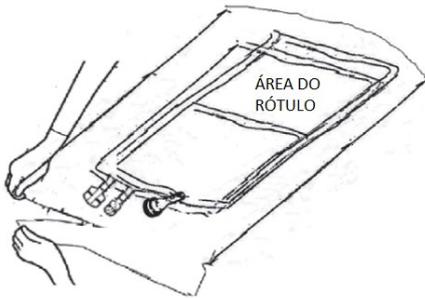
- 2 – Porta cega (NUNCA use esta porta)**
- 3 – Porta Luer**
- 4 – Porta de torção**
- 5 – Zona do rótulo**
- 6 – Selo destacável (Tem de ser rompido para ativar)**
- 7 – Orifício (Para pendurar o saco)**
- 8 – Câmara do solvente**
- 9 – Câmara do pó**



1 – RETIRE A BOLSA PROTETORA

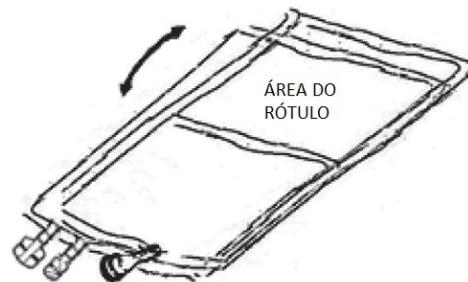
- Coloque o saco numa superfície limpa e estável antes de abrir.
- Rasgue pelo entalhe da bolsa protetora, localizado perto das portas (**Figura A – ponto 1**).
- Abra pelo lado mais curto para aceder ao saco interior, como ilustrado na **Figura C**.

Figura C



- Retire o saco flexível de câmara dupla do acondicionamento secundário de alumínio e desdobre o saco. **Figura D**.

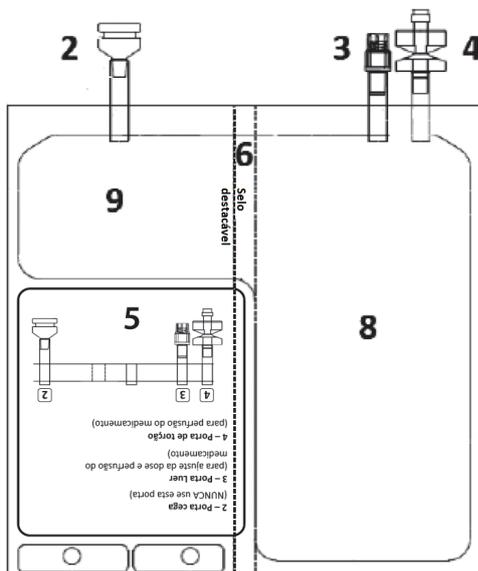
Figura D



2 – INSPICIONE O SACO ANTES DA ATIVAÇÃO.

Coloque o saco numa superfície limpa e estável com o texto virado para cima e as portas apontadas para a direção oposta a si, como ilustrado na **Figura E**.
Verifique que não existem quaisquer fugas de líquido ou medicamento pelas portas de ligação **2, 3, 4** e da câmara **8, 9**.
Confirme a integridade do selo destacável **6**, verificando a ausência de líquido na câmara **9**.

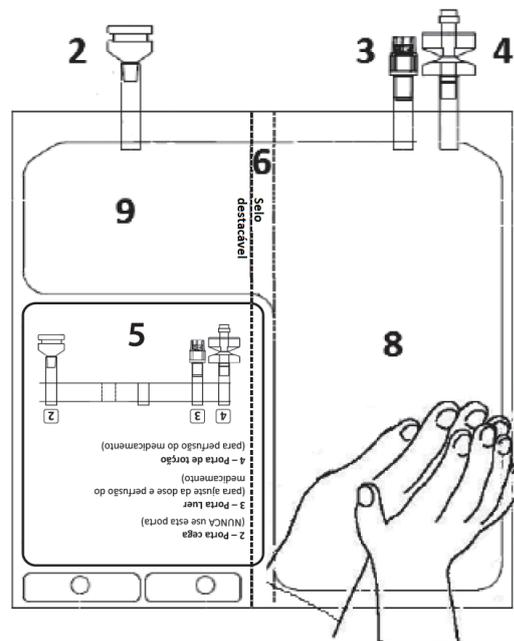
Figura E

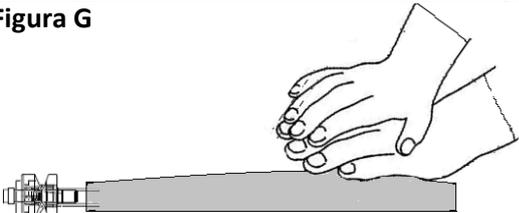
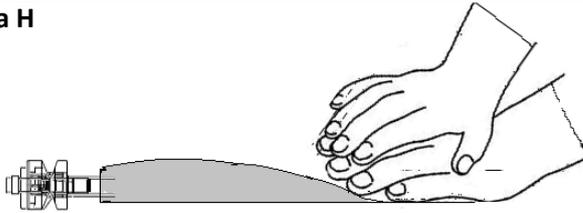
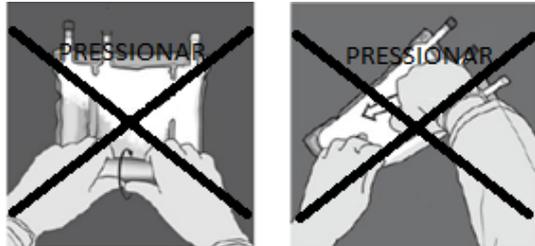
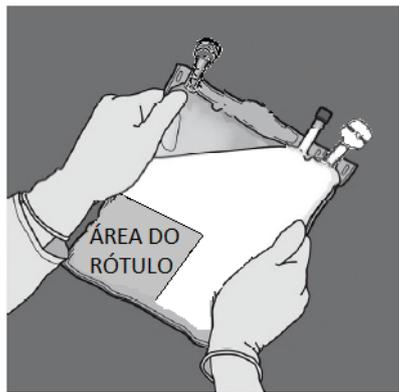
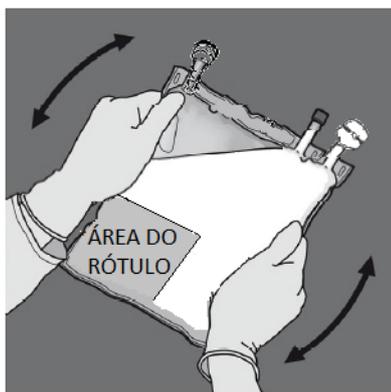
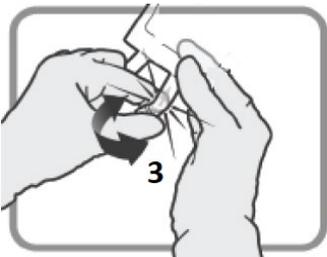
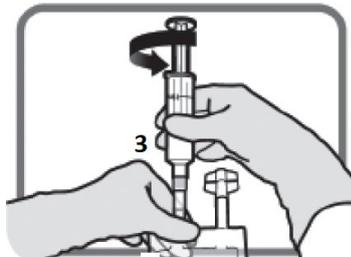
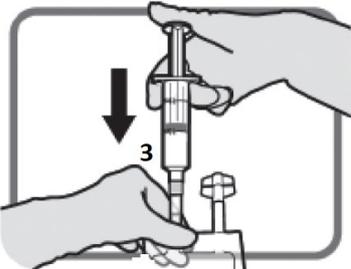


3 – ATIVE O SACO

Sobreponha as mãos, sobre a parte inferior da câmara **8** (como ilustrado na **Figura F**).
Pressione firmemente de modo a aplicar uma pressão uniforme até o selo destacável ser totalmente ativado (pode demorar até 5 segundos de pressão contínua para quebrar o selo destacável **6**).

Figura F



SACO ANTES DA ATIVAÇÃO	SACO DEPOIS DA ATIVAÇÃO	
<p>Figura G</p> 	<p>Figura H</p> 	
<p>NÃO aperte nem pressione o saco com força.</p>	<p>Figura I</p> 	
4 – INSPECIONE O SACO PARA CONFIRMAR A ATIVAÇÃO.		
<p>Verifique se o selo destacável 6 já está completamente ativado. As câmaras 8 e 9 estão fundidas.</p> <p>Figura J</p> 	<p>Misture suavemente até a dissolução completa do medicamento.</p> <p>Figura K</p> 	
5 – AJUSTE DA DOSE – Consulte as secções 2. “Posologia e modo de administração” e 3. “Precauções especiais de eliminação e manuseamento”		
<p>Identifique a porta <i>Luer</i> 3, se for necessário corrigir a dose. Retire a tampa plástica da porta <i>Luer</i>.</p> <p>Figura L</p> 	<p>Enrosque o dispositivo <i>Luer Lock</i>, como ilustrado na Figura M. Não use dispositivos <i>Luer Lock</i> inapropriados na porta 3.</p> <p>Figura M</p> <p>Certifique-se de que a ligação está bem feita e apertada.</p> 	<p>Proceda ao ajuste da dose, de acordo com as secções 2 e 3</p>  <p>Figura N</p> <p>Desenrosque o dispositivo assim que terminar.</p> <p>Coloque a tampa de plástico na porta <i>Luer</i> 3 antes de proceder com a perfusão.</p>

6 – LIGAÇÃO – O conjunto de perfusão pode ser ligado ao saco através do conector *Luer* ou do conector de pico.

OPÇÃO A – CONECTOR COM PICO

Identifique a porta de torção **4**, no caso de um conjunto de perfusão com pico. Torça a tampa de plástico antes de introduzir o pico.

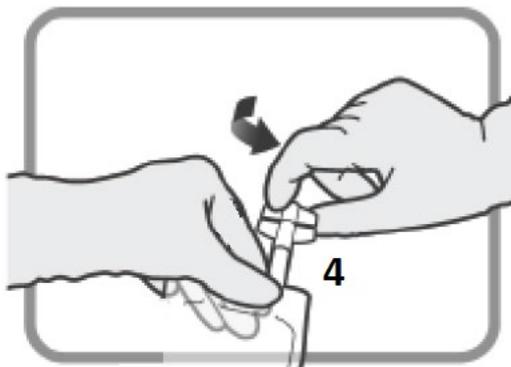


Figura O

Introduza o conector com pico.

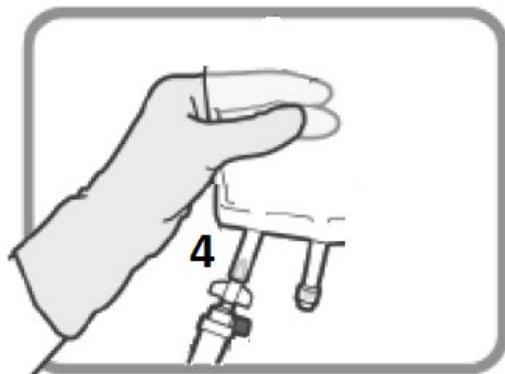


Figura P

OPÇÃO B – CONECTOR LUER

Selecione a tampa da porta *Luer* **3**, no caso de um conjunto de perfusão com conector *Luer*. Retire a tampa de plástico da porta *Luer* **3** antes de ligar o conector *Luer*.

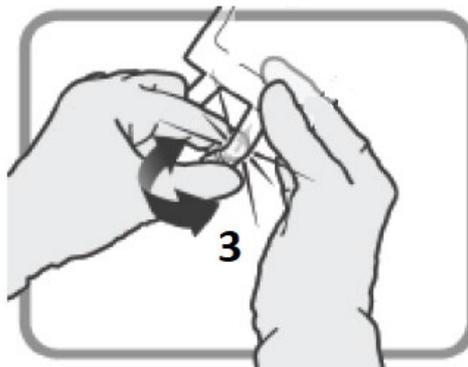


Figura Q

Introduza o conector *Luer*.

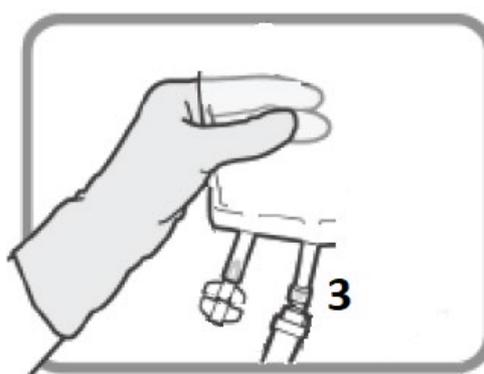


Figura R

Certifique-se de que a ligação está muito bem feita e apertada.

7 – PENDURE O SACO

Pendure o saco pelo orifício **7**.

Figura S

