

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

TEPADINA 15 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
TEPADINA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TEPADINA 15 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunnett wiehed bit-trab fih 15 mg thiotepa.  
Wara r-rikostituzzjoni ma' 1.5 mL ilma għall-injezzjonijiet, kull mL tas-soluzzjoni fih 10 mg thiotepa (10 mg/mL).

TEPADINA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunnett wiehed bit-trab fih 100 mg thiotepa.  
Wara r-rikostituzzjoni ma' 10 mL ilma għall-injezzjonijiet, kull mL tas-soluzzjoni fih 10 mg thiotepa (10 mg/mL).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.  
Trab abjad kristallin.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TEPADINA huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali għall-kemoterapija oħrajn:

- bi u mingħajr irradjazzjoni totali tal-gisem (TBI), bħala trattament ta' kondizzjonament qabel it-trapjant alloġeneiku jew awtologu taċ-ċelluli ematopojetiči proġenitriċi (*haematopoietic progenitor cell transplantation* - HPCT) f' mard ematologiku fl-adulti u fil-pazjenti pedjatriċi;
- meta jkunu meħtieġa dozi għoljin ta' kemoterapija b' appoġġ ta' HPCT għall-kura ta' tumuri solidi f' pazjenti adulti u pedjatriċi.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-għoti ta' TEPADINA għandu jiġi sorveljat minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' kondizzjonament qabel it-trapjant taċ-ċelluli ematopojetiči proġenitriċi.

#### Pożoloġija

TEPADINA jingħata f' dozi differenti, flimkien ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi oħrajn, f' pazjenti b' mard ematologiku jew b' tumuri solidi qabel l-HPCT.

Il-pożoloġija ta' TEPADINA hija rrapportata, f' pazjenti adulti u pedjatriċi, skont it-tip ta' HPCT (alloġeneiku jew awtologu) u tal-marda.

#### Adulti

##### *HPCT AWTOLOGU*

##### *Mard ematologiku*

Id-doża rakkomandata f' mard ematologiku tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/jum (8.10 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tinghata minn 2 sa 4 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċikemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/jum (8.10 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tinghata minn 2 sa 4 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċikemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### LIMFOMA TAS-SISTEMA NERUŻA ĊENTRALI (CNS)

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tinghata għal jumejn konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/jum (4.05 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tinghata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### *Tumuri solidi*

Id-doża rakkomandata f' tumuri solidi tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.24 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) maqsuma f' infużjoni waħda jew f' żewġ infużjonijiet kuljum, li jinghataw minn 2 sa 5 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### KANĊER TAS-SIDER

Id-doża rakkomandata tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.24 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tinghata minn 3 sa 5 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċikemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) maqsuma f' infużjoni waħda jew f' żewġ infużjonijiet kuljum, li jinghataw minn 3 sa 4 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċikemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### KANĊER TAL-OVARJI

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tinghata f' jumejn konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 500 mg/m<sup>2</sup> (13.51 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### TUMURI TAĊ-ĊELLOLI ĠERMINALI

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/jum (4.05 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tinghata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċikemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### *HPCT ALLOĠENEIKU*

#### *Mard ematologiku*

Id-doża rakkomandata f' mard ematologiku tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/jum (13 mg/kg/jum) maqsuma f' infużjoni waħda jew f' żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn jum sa 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeniku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata fil-limfoma hija ta' 370 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f' żewġ infużjonijiet kuljum qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/jum (13 mg/kg/jum) maqsuma f' infużjoni waħda jew f' żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn ġurnata sa jumejn konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### TALASSEMIJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 370 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f' żewġ infużjonijiet kuljum, qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

### Popolazzjoni pedjatrika

#### HPCT AWTOLOGU

##### *Tumuri solidi*

Id-doża rakkomandata f' tumuri solidi tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/jum (6 mg/kg/jum) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/jum (14 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn jumejn sa 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/jum (14 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### HPCT ALLOĠENEIKU

##### *Mard ematologiku*

Id-doża rakkomandata f' mard ematologiku tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f' infużjoni waħda jew f' żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn ġurnata sa 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f' żewġ infużjonijiet kuljum qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### TALASSEMIJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 200 mg/m<sup>2</sup>/jum (8 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, qabel l-HPCT alloġeneiku mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### ĊITOPENJA REFRATTORJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### MARD ĠENETIKU

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) bhala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal jumejn konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### ANEMIJA TAĊ-ĊELLOLI SICKLE

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment renali. Minħabba li thiotepa u l-metaboliti tiegħu ma tantx jitnehhew fl-awrina, mhuwiex rakkomandat tibdil fid-doża f'pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa jew moderata. Madankollu, hija rakkomandata kawtela (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### *Indeboliment epatiku*

Thiotepa ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Minħabba li thiotepa huwa prinċipalment metabolizzat permezz tal-fwied, teħtieġ attenzjoni meta thiotepa jintuża f'pazjenti b'indeboliment pre-eżistenti tal-funzjoni tal-fwied, b'mod speċjali f'dawk b'indeboliment epatiku sever. It-tibdil fid-doża mhuwiex rakkomandat għal alterazzjonijiet temporanji ta' parametri epatici (ara sezzjoni 4.4).

#### *Anzjani*

L-amministrazzjoni ta' thiotepa ma ġiex investigata speċifikament f'pazjenti anzjani. Madankollu, fi studji kliniċi, proporzjon mill-pazjenti li kellhom 'il fuq minn 65 sena rievew l-istess doża kumulattiva bħal pazjenti oħrajn. Ma tqiesx li kienu meħtieġa aġġustamenti tad-doża.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

TEPADINA għandu jingħata minn professjonist ikkwalifikat fil-kura tas-saħħa bhala infużjoni ġol-vini ta' 2-4 sigħat permezz ta' kateter venuż ċentrali.

Kull kunjett għandu jġi rikostitwit b' 1.5 mL (TEPADINA 15 mg) jew 10 mL (TEPADINA 100 mg) ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet. Il-volum totali ta' kunjetti rikostitwiti li jridu jingħataw għandhom jġu dilwiti aktar b' 500 mL ta' 9 mg/mL (0.95) soluzzjoni ta' sodium chloride għal injezzjoni qabel jingħata (1 000 mL kemm-il darba d-doża hi oġhla minn 500 mg). Fi tfal, jekk id-doża hi inqas minn 250 mg, volum xieraq ta' 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ta' sodium chloride għall-injezzjoni tista' tintuża sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' TEPADINA ta' bejn 0.5 u 1 mg/mL. Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni ulterjuri tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### *Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali*

Jistgħu jseħhu reazzjonijiet topiċi assoċjati mal-espożizzjoni aċċidentali għal thiotepa. Għaldaqstant, huwa rakkomandat l-użu tal-ingwanti waqt it-tiejjja tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa tmiss aċċidentalment mal-ġilda, il-ġilda għandha minnufih tinħasel sew bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa jmiss aċċidentalment ma' membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħhalhu sew bl-ilma (ara sezzjoni 6.6).

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva.

Fertilità, tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

L-użu konkomitanti mal-vaċċin tad-deni l-isfar u mal-virus ħaj u vaċċini batteriċi (ara sezzjoni 4.5).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-konsegwenza tal-kura b'thiotepa fid-doża u fl-iskeda rakkomandati hija majelosoppressjoni qawwiya, li ssehh fil-pazjenti kollha. Jistgħu jiżviluppaw granulocitopenja, tromboцитopenja, anemija severi jew taħlita tagħhom. Għandu jsir għadd komplet tad-demmm, inkluż l-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demmm differenzjali, u l-għadd tal-plejtlits matul il-kura u sakemm il-pazjent jirkupra. L-appoġġ tal-plejtlits u taċ-ċelloli homor tad-demmm, kif ukoll l-użu ta' fatturi ta' tkabbir bħall-fattur li jstimula l-kolonji ta' Granulociti (*Granulocyte-colony stimulating factor* - G-CSF), għandhom jintużaw kif indikat medikalment. Huwa rakkomandat l-għadd kuljum taċ-ċelloli bojod tad-demmm u tal-plejtlits waqt il-kura b'thiotepa u wara t-trapjant għal mill-inqas 30 jum.

L-użu profilattiku jew empiriku ta' anti-infettivi (batteriċi, fungali, virali) għandu jiġi kkunsidrat għall-prevenzjoni u l-immaniġġjar ta' infezzjonijiet waqt il-perijodu newtrogeniku.

Thiotepa ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Minhabba li thiotepa huwa prinċipalment metabolizzat permezz tal-fwied, teħtieġ attenzjoni meta thiotepa jintuża f'pazjenti b'indeboliment pre-eżistenti tal-funzjoni tal-fwied, b'mod speċjali f'dawk b'indeboliment epatiku sever. Meta tkun qiegħda tingħata kura lil pazjenti bħal dawn huwa rakkomandat li t-transaminase fis-serum, il-bilirubin u l-alkaline phosphatase jiġu ċċekkjati b'mod regolari wara t-trapjant, għall-iskoperta bikrija ta' epatotossicità.

Dawk il-pazjenti li jkunu rċeview kura preċedenti bir-raġġi, akbar minn jew ugwali għal tliet ċikli ta' kemoterapija, jew trapjant preċedenti taċ-ċelloli proġenitriċi jistgħu jkunu f'riskju oġġla ta' mard epatiku veno-okklużiv (ara sezzjoni 4.8).

Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'passat ta' mard tal-qalb, u l-funzjoni kardijaka għandha tiġi ssorveljata b'mod regolari fil-pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw thiotepa.

Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'passat ta' mard renali u għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni renali waqt il-kura b'thiotepa.

Thiotepa jista' jikkawża tossicità pulmonari li tista' tiżdied mal-effetti prodotti minn sustanzi ċitotossiċi oħrajn (busulfan, fludarabine u cyclophosphamide) (ara sezzjoni 4.8).

Irradjazzjoni preċedenti tal-moħħ jew irradjazzjoni kranjospinali jistgħu jikkontribwixxu għal reazzjonijiet tossiċi severi (eż. enċefalopatija).

Ir-riskju akbar ta' tumor malinn sekondarju b'thiotepa, aġent karċinogeniku magħruf fil-bniedem, għandu jiġi spjegat lill-pazjent.

L-użu konkomitanti ma' vaċċini ħajjin attenwati (minbarra vaċċini tad-deni l-isfar), phenytoin u fosphenytoin mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Thiotepa m'għandux jingħata fl-istess waqt ma' cyclophosphamide meta ż-żewġ prodotti mediċinali jkunu preżenti fl-istess kura ta' kondizzjonament. TEPADINA għandu jingħata wara li titlesta kwalunkwe infużjoni b'cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.5).

Waqt l-użu konkomitanti ta' thiotepa u inibituri ta' CYP2B6 jew CYP3A4, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni klinikament (ara sezzjoni 4.5).

Bhall-parti l-kbira tas-sustanzi alkilanti, thiotepa jista' jfixkel il-fertilità maskili jew femminili. Il-pazjenti maskili għandhom jistaqsu dwar il-krijopreservazzjoni tal-isperma qabel tibda l-kura u m'għandhomx inisslu tfal waqt il-kura u matul is-sena wara li tiegħaf il-kura (ara sezzjoni 4.6).

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forum oħra ta' interazzjoni**

##### Effetti speċifiċi ta' prodotti jew affarijiet oħrajn fuq thiotepa

M'għandhomx jingħataw virusijiet ħajjin u batteriċi lil pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu sustanza kemoterapewtika immunosoppressiva u għandhom jgħaddu mill-inqas tliet xhur bejn il-waqfien tal-kura u l-ghoti ta' tilqim.

Thiotepa jidher li huwa metabolizzat permezz ta' CYP2B6 u CYP3A4. L-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP2B6 (pereżempju clopidogrel u ticlopidine) jew CYP3A4 (pereżempju antifungali azole, makrolidi bħal erythromycin, clarithromycin, telithromycin, u inibituri protease) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' thiotepa fil-plażma u potenzjalment inaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-metabolit attiv TEPA. Il-ko-amministrazzjoni ta' indutturi ta' cytochrome P450 (bħal rifampicin, carbamazepine, phenobarbital) tista' żżid il-metabolizmu ta' thiotepa li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-metabolit attiv fil-plażma. Għaldaqstant, waqt l-użu konkomitanti ta' thiotepa u dawn il-prodotti mediċinali, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni klinikament.

Thiotepa huwa inibitur dgħajef għal CYP2B6, u minhabba f'hekk jista' potenzjalment iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sustanzi metabolizzati permezz ta' CYP2B6, bħal ifosfamide, tamoxifen, bupropion, efavirenz u cyclophosphamide. CYP2B6 jikkatalizza l-konverzjoni metabolika ta' cyclophosphamide għall-forma attiva tiegħu 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP) u l-ko-amministrazzjoni ta' thiotepa tista' għalhekk twassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-4-OHCP attiv. Għaldaqstant, għandu jsir monitoraġġ kliniku waqt l-użu konkomitanti ta' thiotepa u dawn il-prodotti mediċinali.

##### Kontra-indikazzjonijiet ta' użu konkomitanti

Vaċċin tad-deni l-isfar: riskju ta' mard fatali ġeneralizzat ikkawżat mill-vaċċin.

B'mod aktar ġenerali, virusijiet ħajjin u vaċċini batteriċi m'għandhomx jingħataw lil pazjent li jkun qed jingħata sustanza kemoterapewtika immunosoppressiva u għandhom jgħaddu mill-inqas tliet xhur bejn il-waqfien tal-kura u l-ghoti ta' tilqim.

##### Użu konkomitanti mhux rakkomandat

Vaċċini ħajjin attenwati (minbarra d-deni l-isfar): riskju ta' mard sistematiku, possibbilment fatali. Dan ir-riskju jiżdied f'pazjenti li għandhom diġà soppressjoni tal-immunità minhabba l-mard sottostanti tagħhom.

Minflok għandu jintuża vaċċin ta' virus mhux attiv, kull fejn huwa possibbli (poliomyelitis).

Phenytoin: riskju ta' taħrix ta' konvulzjonijiet li jirriżultaw mit-tnaqqis tal-assorbiment diġestiv ta' phenytoin minn prodott mediċinali ċitotossiku jew riskju ta' żieda ta' tossiċità u telf tal-effikaċja tal-prodott mediċinali ċitotossiku minhabba żieda fil-metabolizmu epatiku permezz ta' phenytoin.

##### Użu konkomitanti li għandu jiġi kkunsidrat

Ciclosporine, tacrolimus: immunosoppressjoni eċċessiva b'riskju ta' proliferazzjoni tal-limfomi.

Sustanzi kemoterapewtiċi alkilanti, inkluż thiotepa, jinibixxu l-pseudocholinesterase fil-plażma b'35% sa 70%. L-azzjoni ta' succinyl-choline tista' tiġi mtawwla b'5 minuti sa 15-il minuta.

Thiotepa m'għandux jingħata fl-istess waqt ma' cyclophosphamide meta ż-żewġ prodotti mediċinali jkunu preżenti fl-istess kura ta' kondizzjonament. TEPADINA għandu jingħata wara li titlesta kwalunkwe infużjoni b'cyclophosphamide.

L-użu konkomitanti ta' thiotepa u sustanzi majelosoppressivi jew majelotossici oħrajn (jiġifieri cyclophosphamide, melphalan, busulfan, fludarabine, treosulfan) jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi minhabba l-profilu simili ta' tossiċità ta' dawn il-prodotti mediċinali.

#### Interazzjoni komuni għaċ-ċitotossici kollha

Minhabba ż-żieda fir-riskju trombotiku f'każ ta' tumur malinn, l-użu ta' kura kontra l-koagulazzjoni huwa frekwenti. Il-varjabbiltà individwali għolja tal-istat ta' koagulazzjoni waqt il-preżenza ta' tumur malinn, u l-interazzjoni potenzjali bejn l-antikoagulanti orali u l-kemoterapija kontra l-kanċer jeħtieġu, jekk jiġi deċiż li l-pazjent għandu jingħata kura orali kontra l-koagulazzjoni, li tiżdied il-frekwenza tal-monitoraġġ INR (Poporzjoni Normalizzat Internazzjonali - *International Normalised Ratio*).

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/ Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għandu jsir eżami tat-tqala qabel ma jingħata bidu għat-trattament. Il-pazjenti rġiel m'għandhomxx inisslu tfal waqt it-trattament u matul is-sena ta' wara l-waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 5.3).

#### Tqala

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' thiotepa waqt it-tqala. Fi studji prekliniċi thiotepa, bħall-parti l-kbira tas-sustanzi alkilanti, intwera li jikkawża l-mewt tal-embriju u teratoġeniċità (ara sezzjoni 5.3). Għaldaqstant, thiotepa huwa kontra-indikat waqt it-tqala.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk thiotepa jitneħħix fil-ħalib uman. Minhabba l-proprjetajiet farmakoloġiċi u t-tossiċità potenzjali tiegħu għat-trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin min-nisa, it-treddigh huwa kontra-indikat waqt il-kura b'thiotepa.

#### Fertilità

Bħall-parti l-kbira tas-sustanzi alkilanti, thiotepa jista' jfixkel il-fertilità maskili jew femminili. Il-pazjenti maskili għandhom jistaqsu dwar il-krijopreservazzjoni tal-isperma qabel tibda t-terapija (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

TEPADINA għandu effett qawwi ħafna fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Huwa probabbli li ċerti reazzjonijiet avversi ta' thiotepa bħal sturdament, uġiġħ ta' ras u vista mċajpra jistgħu jaffettwaw dawn il-funzjonijiet.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' thiotepa ġiet eżaminata permezz ta' revizjoni tal-avvenimenti avversi rrapportati f'*data* ppubblikata minn provi kliniċi. F'dawn l-istudji, total ta' 6 588 pazjent adult u 902 pazjenti pedjatriċi irċewew thiotepa għall-kura ta' kondizzjonament qabel it-trapjant taċ-ċelloli ematopojetici proġenitriċi.

Tossiċitajiet serji li jinvolvu s-sistema ematoloġika, epatika u respiratorja ġew ikkunsidrati bħala konsegwenzi mistennija tal-kors ta' kondizzjonament u tal-proċess ta' trapjant. Dawn jinkludu infezzjoni u *Graft-versus host disease* (GVHD) li, għalkemm mhumiex relatati b'mod dirett, kienu l-kawżi ewlenin ta' morbidità u mortalità, l-aktar f'HPCT alloġenika.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrapportati fil-kuri differenti ta' kondizzjonament inkluż thiotepa huma: infezzjonijiet, ċitopenja, GvHD akuta u GvHD kronika, disturbi gastro-intestinali, ċistite emorraġika u infjammazzjoni mukożali.



### *Lewkoenċefalopatija*

Każijiet ta' lewkoenċefalopatija ġew osservati wara l-kura b'thiotepa f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kienu rċivew kimoterapiji multipli fil-passat, li jinkludu methotrexate u radjoterapija. Xi każijiet kellhom riżultat fatali.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

#### Adulti

Ir-reazzjonijiet avversi meqjusa mill-inqas possibbilment relatati mal-kuri ta' kondizzjonament li jkun fihom thiotepa, irrappurtati f'pazjenti adulti b'hala aktar minn każ iżolat, huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati fl-ordni ta' serjetà. Il-frekwenzi huma definiti b'hala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Komuni ħafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Mhux magħruf</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Żieda fis-suxxettibbiltà tal-infezzjoni Sepsis		Sindromu ta' xokk tossiku	
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Tumur malinn sekondarju relatat mal-kura		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Lewkopenja Tromboċitopenja Newtrogenja febrili Anemija Panċitopenja Granuloċitopenja			
Disturbi tas-sistema immunitarja	<i>Graft versus host disease</i> akuta <i>Graft versus host disease</i> kronika	Sensittività eċċessiva		
Disturbi endokrinarji		<i>Hypopituitarism</i>		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreġġja Nuqqas ta' aptit Iperglicemija			
Disturbi psikjatriċi	Stat konfużjonali Bidliet fl-istat mentali	Ansjetà	Delirju Nervożità Alluċinazzjoni Aġitazzjoni	
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Uġiġħ ta' ras Vista mċajpra Enċefalopatija Konvulżjoni Paresteżija	Anewriżma intrakranjali Disturb ekstrapiramidali Disturb konoxxittiv Emorraġġja ċerebrali		Lewkoenċefalopatija

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Mhux maghruf</b>
Disturbi fl- għajnejn	Konguntivite	Katarretti		
Disturbi fil- widnejn u fis- sistema labirintika	Nuqqas ta' smigh Ototossicità Tinnitus			
Disturbi kardijaċi	Arritmija	Takikardija Insuffiċjenza kardijaka	kardjomijopatija Mijokardite	
Disturbi vaskulari	Limfoedema Pressjoni għolja	Emorraġija Embolizmu		
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Sindromu ta' pnewmonja idjopatika Epistassi	Edema pulmonarja Soghla Pulmonite	Ipoksja	
Disturbi gastro- intestinali	Nawsja Stomatite Esofagite Rimettar Dijarreja Dispepsja Ugħigh addominali Enterite Kolite	Stitikezza Perforazzjoni gastro-intestinali Ileus	Ulċera gastro- intestinali	
Disturbi epatobiljari	Mard tal-fwied veno-okklussiv Epatomegalija Suffeja			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Hakk Alopeċja	Eritema	Disturbi fil- pigmentazzjoni Psorjasi eritrodermika	Reazzjonijiet tossiċi severi tal- ġilda li jinkludu każijiet tas- sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika
Disturbi muskuloskeletalni u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar Majalgja Artralġja			
Disturbi renali u fis-sistema awrinarja	Ċistite emorraġika	Disurja Oligurja Insuffiċjenza renali Ċistite Ematurja		
Disturbi fis- sistema riproduttiva u fis- sider	Azoospermia Amenorreja Emorraġija vaġinali	Sintomi menopawżali Infertilità femminili Infertilità maskili		

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Mhux maghruf</b>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Pireksja Astenja Tregħid Edema ġeneralizzata Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni Ugħigħ fis-sit tal-injezzjoni Infjammazzjoni mukożali	Insuffiċjenza ta' diversi organi Ugħigħ		
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż Żieda fil-bilirubin fid-demm Żieda tat-Transaminases Żieda fl-amylase fid-demm	Żieda fil-kreatinina fid-demm Żieda fl-ureja fid-demm Żieda fil-gamma-glutamyltransferase Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm Żieda fl-aspartate aminotransferase		

### Popolazzjoni pedjatrika

Ir-reazzjonijiet avversi meqjusa mill-inqas possibbilment relatati mal-kuri ta' kondizzjonament li jkun fihom thiotepa, irrappurtati f' pazjenti pedjatriċi bħala aktar minn każ iżolat, huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati fl-ordni ta' serjetà. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux maghruf</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Żieda fis-suxxettibbiltà tal-infezzjoni Sepsis	Purpura tromboċitopenika	
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Tumur malinn sekondarju relatat mal-kura	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenja Newtropenja febrili Anemija Pancitopenja Granuloċitopenja		
Disturbi tas-sistema immunitarja	<i>Graft versus host disease</i> akuta <i>Graft versus host</i>		

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux maghruf
	<i>disease</i> kronika		
Disturbi endokrinarji	<i>Hypopituitarism</i> <i>Hypogonadism</i> <i>Hypothyroidism</i>		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressja Iperglicemija		
Disturbi psikjatriċi	Bidliet fl-istat mentali	Disturb mentali minhabba kundizzjoni medika ġenerali	
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras Enċefalopatija Konvulżjoni Emorraġija ċerebrali Nuqqas ta' memorja Paresi	Atassja	Lewkoenċefalopatija
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smiġħ		
Disturbi kardijaċi	Arrest kardijaku	Insuffiċjenza kardjovaskolari Insuffiċjenza kardijaka	
Disturbi vaskulari	Emorraġija	Pressjoni għolja	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Pulmonite	Sindromu ta' pneumonja idjopatika Emorraġija pulmonari Edema pulmonari Epistassi Ipoksja Arrest respiratorju	Pressjoni għolja arterjali pulmonari
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja Stomatite Rimettar Dijarreja Ugħigh addominali	Enterite Ostruzzjoni intestinali	
Disturbi epatobiljari	Mard tal-fwied veno-okklussiv	Insuffiċjenza tal-fwied	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Eritema Deskvamazzjoni Disturb tal-pigmentazzjoni		Reazzjonijiet tossiċi severi tal-ġilda li jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika
Disturbi muskuloskeletalni u tat-tessuti konnettivi	Dewmien fit-tkabbir		

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi renali u fis-sistema awrinarja	Disturbi tal-bużżieqa	Insuffiċjenza renali Ċistite emorraġika	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Pireksja Ugħiġ tal-infjammazzjoni mukożali Insuffiċjenza ta' diversi organi		
Investigazzjonijiet	Żieda fil-bilirubin fid-dem Żieda tat-Transaminases Żieda fil-kreatinina fid-dem Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alanine aminotransferase	Żieda fl-ureja fid-dem Elettroliti fid-dem mhux normali Proporzjon ta' ħin tal-protrombin żdied	

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda esperjenza b'doži eċċessivi ta' thiotepa. L-aktar reazzjonijiet avversi importanti mistennija fil-każ ta' doża eċċessiva huma l-majeloablazzjoni u l-pancitolopenja.

Mhemmx antidotu magħruf għal thiotepa.

L-istatus ematoloġiku jeħtieġ li jiġi mmonitorjat bir-reqqa u miżuri qawwija ta' appoġġ huma istitwiti bħala medikalment indikati.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti alkilanti, kodiċi ATC: L01AC01

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Thiotepa huwa sustanza ċitotossika polifunzjonali relatata kimikament u farmakoloġikament mal-mustarda tan-nitroġenu. L-azzjoni radjomimetika ta' thiotepa hija maħsuba li sseħħ permezz tar-rilaxx ta' radikali ta' ethylene imine li, bħal fil-każ ta' kura bir-raġġi, ifixkel it-tagħqid tad-DNA, eż. permezz tal-alkilazzjoni ta' guanine fl-N-7, biex b'hekk ikisser l-irbit bejn il-baži ta' purine u z-zokkor u jillibera l-guanine alkilat.

### Effikaċja klinika u sigurtà

Il-kura ta' kondizzjonament għandha tippovdi ċitoriduzzjoni u idealment l-eliminazzjoni tal-marda. Thiotepa għandu l-ablazzjoni tal-mudullun bħala t-tossiċità li tillimita d-doża, li tippermetti zieda sinifikanti fid-doża bl-infużjoni ta' HPCT awtologu. Fl-HPCT alloġeneiku, il-kura ta' kondizzjonament għandha tkun immunosoppressiva u majeloablattiva biżżejjed biex tegħleb ir-rifjut għat-trapjant. Minhabba l-karatteristiċi ferm majeloablattivi tiegħu, thiotepa jżid l-immunosoppressjoni u l-majeloablazzjoni tar-riċevitur, biex b'hekk isaħħaħ it-trapjant; dan jikkumpensa għat-telf tal-effetti relatati mal-GvHD jew GvL. Bħala sustanza alkilanti, thiotepa jipproduċi l-aktar inibizzjoni profonda tat-tkabbir taċ-ċelloli tat-tumur *in vitro* bl-inqas zieda fil-konċentrazzjoni tal-prodott mediċinali. Minhabba fin-nuqqas ta' tossiċità ekstramedullari minkejja l-eskalazzjoni tad-doża lil hinn mid-doži majelotossiċi, thiotepa ilu jintuża għal għexieren ta' snin flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn għall-kemoterapija qabel l-HPCT awtologu u alloġeneiku. Ir-riżultati ta' studji kliniċi ppublikati li jappoġġjaw l-effikaċja ta' thiotepa huma mqassra:

### HPCT awtologu

#### Mard ematologiku

*Trapjant taċ-ċelloli*: Kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa wrew li huma majeloablattivi.

*Sopravvivenza mingħajr mard (Disease free survival - DFS)*: ġie rrapportat għal madwar 43% wara hames snin, li jikkonferma li l-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT awtologu huma strateġiji terapewtiċi effettivi għall-kura ta' pazjenti b'mard ematologiku.

*Rikaduta*: Fil-kuri kollha ta' kondizzjonament li fihom thiotepa, ir-rati ta' rikaduta wara aktar minn sena ġew irrappurtati li huma ta' 60% jew inqas, li kien meqjus mit-tobba bħala l-limitu li jagħti prova tal-effikaċja. F'xi whud mill-kuri ta' kondizzjonament evalwati, ġew irrappurtati wkoll rati ta' rikaduta aktar baxxi minn 60% wara 5 snin.

*Sopravvivenza globali (Overall Survival - OS)*: L-OS kien ivarja minn 29% sa 87% b'segwitu li jvarja minn 22 sa 63 xahar.

*Mortalità relatata mal-kors (Regimen related mortality - RRM) u Mortalità relatata mat-trapjant (Transplant related mortality - TRM)*: ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 2.5% sa 29%. Il-valuri TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 21% wara sena, li jikkonferma s-sigurtà tal-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa għal HPCT awtologu f'pazjenti adulti b'mard ematologiku.

#### Tumuri solidi

*Trapjant taċ-ċelloli*: Il-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa intwerew li huma majeloablattivi.

*Sopravvivenza mingħajr mard (DFS)*: Il-persentaġġi rrapportati b'perijodi ta' segwitu ta' aktar minn sena jikkonfermaw li l-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT awtologu huma għażliet effettivi għall-kura ta' pazjenti b'tumuri solidi.

*Rikaduta*: Fil-kuri kollha ta' kondizzjonament li fihom thiotepa, ir-rati ta' rikaduta wara aktar minn sena ġew irrappurtati li huma inqas minn 60%, li kien meqjus mit-tobba bħala l-limitu li jagħti prova tal-effikaċja. F'ċerti każi, ġew irrappurtati rati ta' rikaduta ta' 35% u ta' 45% wara 5 snin u 6 snin rispettivament.

*Sopravvivenza globali*: L-OS kien ivarja minn 30% sa 87% b'segwitu li jvarja minn 11.7 sa 87 xahar.

*Mortalità relatata mal-kors (RRM) u Mortalità relatata mat-trapjant (TRM)*: ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 0% sa 2%. Il-valuri TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 7.4% li jikkonferma s-sigurtà tal-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa għal HPCT awtologu f'pazjenti adulti b'tumuri solidi.

### HPCT alloġeneiku

#### Mard ematologiku

*Trapjant taċ-ċelloli*: It-trapjant inkiseb (92%-100%) fil-kuri kollha ta' kondizzjonament u ġie kkunsidrat li seħħ fiż-żmien mistenni. Għaldaqstant jista' jiġi konkluż li l-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa huma majeloablattivi.

*GvHD (graft versus host disease)*: il-kuri kollha ta' kondizzjonament evalwati żguraw inċidenza baxxa ta' GvHD akuta ta' grad III-IV (minn 4% sa 24%).

*Sopravvivenza mingħajr mard (DFS)*: Persentaġġi rrapportati b'perijodi ta' segwitu ta' aktar minn sena u sa 5 snin jikkonfermaw li l-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa wara HPCT

alloġeneiku huma għażliet effettivi għall-kura ta' pazjenti b'mard ematoloġiku.

*Rikaduta:* Fil-kuri kollha ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa, ir-rati ta' rikaduta wara aktar minn sena ġew irrappurtati li huma inqas minn 40% (li kien meqjus mit-tobba bhala l-limitu li jagħti prova tal-effikaċja). F'ċerti każi, rati ta' rikaduta ta' inqas minn 40% ġew irrappurtati wkoll wara 5 snin u 10 snin.

*Sopravvivenza globali:* l-OS kien iwarja minn 31% sa 81% b'segwitu li jvarja minn 7.3 sa 120 xahar.

*Mortalità relatata mal-kors (RRM) u Mortalità relatata mat-trapjant (TRM):* ġew irrappurtati valuri baxxi, li jikkonferma s-sigurtà tal-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa għal HPCT alloġeneiku f'pazjenti adulti b'mard ematoloġiku.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

#### HPCT awtologu

##### Tumuri solidi

*Trapjant taċ-ċelloli:* Dan inkiseb bil-korsijiet kollha ta' kondizzjonament irrappurtati li jinkludu thiotepa.

*Sopravvivenza mingħajr mard (DFS):* B'segwitu ta' 36 sa 57 xahar, id-DFS kien iwarja minn 46% sa 70% fl-istudji rrapportati. Meta wiehed iqis li l-pazjenti kollha kienu kkurati għal tumuri solidi ta' riskju għoli, ir-riżultati ta' DFS jikkonfermaw li l-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT awtologu huma strateġiji terapewtiċi effettivi għall-kura ta' pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi.

*Rikaduta:* Fil-korsijiet ta' kondizzjonament kollha rrapportati li fihom thiotepa, ir-rati ta' rikaduta minn 12 sa 57 xahar kienu jvarjaw minn 33% sa 57%. Meta wiehed iqis li l-pazjenti kollha jbatu minn tumuri solidi ta' rikorrenza jew ta' pronjosi batuta, dawn ir-rati jappoġġjaw l-effikaċja tal-korsijiet ta' kondizzjonament ibbażati fuq thiotepa.

*Sopravvivenza globali (OS):* l-OS kien iwarja minn 17% sa 84% b'segwitu li jvarja minn 12.3 sa 99.6 xhur.

*Mortalità relatata mal-kors (RRM) u Mortalità relatata mat-trapjant (TRM):* ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 0% sa 26.7%. Il-valuri TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 18% li jikkonferma s-sigurtà tal-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa għal HPCT awtologu f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi.

#### HPCT alloġeneiku

##### Mard ematoloġiku

*Trapjant taċ-ċelloli:* Dan inkiseb bil-korsijiet ta' kondizzjonament kollha evalwati li jinkludu thiotepa b'rata ta' suċċess ta' 96% - 100%. L-irkupru ematoloġiku huwa fiż-żmien mistenni.

*Sopravvivenza mingħajr mard (DFS):* Ġew irrappurtati persentaġġi ta' 40% - 75% b'segwitu ta' aktar minn sena. Ir-riżultati ta' DFS jikkonfermaw li l-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT alloġeneiku huma strateġiji terapewtiċi effettivi għall-kura ta' pazjenti pedjatriċi b'mard ematoloġiku.

*Rikaduta:* Fil-korsijiet ta' kondizzjonament kollha rrapportati li fihom thiotepa, ir-rata ta' rikaduta kienet bejn il-15% - 44%. Din id-data tappoġġja l-effikaċja ta' korsijiet ta' kondizzjonament ibbażati fuq thiotepa fil-mard ematoloġiku kollu.

*Sopravvivenza globali (OS):* l-OS kien iwarja minn 50% sa 100% b'segwitu li jvarja minn 9.4 sa 121 xahar.

*Mortalità relatata mal-kors (RRM) u Mortalità relatata mat-trapjant (TRM):* ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 0% sa 2.5%. Il-valuri TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 30% li jikkonferma s-sigurtà tal-kura ta' kondizzjonament li tinkludi thiotepa għal HPCT alloġeneiku f'pazjenti pedjatriċi b'mard ematoloġiku.

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Thiotepa huwa assorbit b'mod mhux affidabbli mill-passaġġ gastrointestinali: in-nuqqas ta' stabbiltà tal-aċidu ma jippermettix li thiotepa jingħata oralment.

### Distribuzzjoni

Thiotepa huwa kompost lipofiliku ħafna. Wara l-amministrazzjoni ġol-vini, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanza attiva joqogħdu f' mudell ta' żewġ kompartimenti b'fażi ta' distribuzzjoni rapida. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' thiotepa huwa kbira u ġie rrapportat li jvarja minn 40.8 l/m<sup>2</sup> sa 75 l/m<sup>2</sup>, li jindika d-distribuzzjoni għall-ilma totali tal-ġisem. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' thiotepa jidher indipendenti mid-doża amministrata. Il-frazzjoni li ma tintrabatx mal-proteini fil-plażma hija ta' 70-90%; ġie rrapportat irbit insinifikanti ta' thiotepa mal-gamma globulin u rbit minimu mal-albumin (10-30%).

Wara l-ġħoti minn ġol-vini, l-espożizzjoni CSF għall-prodott mediċinali hija kważi ekwivalenti għal dik miksuba fil-plażma; il-proporzjon medju ta' AUC fis-CSF għall-plażma għal thiotepa huwa 0.93. Is-CSF u l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' TEPA, l-ewwel metabolit attiv irrapportat ta' thiotepa, jaqbu l-koncentrazzjonijiet tal-kompost ġenitur.

### Bijotrasformazzjoni

Thiotepa jgħaddi minn metabolizmu epatiku rapidu u estensiv u jistgħu jinstabu metaboliti fl-awrina fi żmien siegħa wara l-infużjoni. Il-metaboliti huma sustanzi alkilanti attivi iżda r-rwol li jaqdu fl-attività ta' thiotepa kontra t-tumuri għadu jrid jiġi ċċarat. Thiotepa jgħaddi minn desulfurazzjoni ossidattiva permezz tal-familja iżoenzimi taċ-ċitokroma P450 CYP2B u CYP3A għall-akbar u l-aktar metabolit attiv TEPA (triethylenephosphoramidate). L-ammont totali mneħħi ta' thiotepa u l-metaboliti identifikati tiegħu huwa responsabbli għal 54-100% tal-attività alkilanti totali, li jindika l-preżenza ta' metaboliti alkilanti oħrajn. Waqt il-konverżjoni ta' konjugati GSH f'konjugati N-acetylcysteine, jiffurmaw konjugati GSH, cysteinylglycine, u cysteine. Dawn il-metaboliti ma jinstabux fl-awrina, u, jekk jiffurmaw, probabbilment jitneħħew fil-bili jew bħala metaboliti intermedji kkonvertiti rapidament f' thiotepa-mercapturate.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' thiotepa kienet tvarja minn 11.4 sa 23.2 l/h/m<sup>2</sup>. Il-half-life ta' eliminazzjoni kienet tvarja minn 1.5 sa 4.1 sigħat. Il-metaboliti identifikati TEPA, monochlorotepa u thiotepa-mercapturate kollha jitneħħew fl-awrina. It-tneħħija fl-awrina ta' thiotepa u ta' TEPA tkun kważi kompluta wara 6 u 8 sigħat rispettivament. L-irkupru medju fl-awrina ta' thiotepa u l-metaboliti tiegħu huwa ta' 0.5% għall-prodott mediċinali mhux mibdul u monochlorotepa, u 11% għal TEPA u thiotepa-mercapturate.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

M'hemmx evidenza ċara ta' saturazzjoni ta' mekkanizmi ta' tneħħija metabolika f' doži għolja ta' thiotepa.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetiċi ta' thiotepa f' doži għoljin fi tfal bejn is-sentejn u 12-il sena ma jidherx li jvarjaw minn dawk irrapportati fi tfal li jirċievu 75 mg/m<sup>2</sup> jew fl-adulti li jirċievu doži simili.

#### *Indeboliment renali*

L-effetti tan-nuqqas ta' funzjoni renali fuq l-eliminazzjoni ta' thiotepa ma ġewx evalwati.

#### *Indeboliment epatiku*

L-effetti tan-nuqqas ta' funzjoni epatika fuq il-metabolizmu u l-eliminazzjoni ta' thiotepa ma ġewx evalwati.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma sar l-ebda studju konvenzjonali dwar l-effett tossiku akut u minn doži ripetuti.

Thiotepa intwera li għandu effett tossiku fuq il-ġeni *in vitro* u *in vivo*, u li jżid ir-riskju tal-kanċer fil-ġrieden u l-firien.

Thiotepa intwera li jfjixkel il-fertilità u jinterferixxi mal-produzzjoni tal-isperma fil-ġrieden maskili, u li jfjixkel il-funzjoni tal-ovarji fil-ġrieden femminili. Kien teratogeniku fil-ġrieden u fil-firien, u letali għall-fetu fil-fniek. Dawn l-effetti dehru f' doži aktar baxxi minn dawk użati fuq il-bnedmin.



## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Xejn.

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

TEPADINA mhuwiex stabbli meta jithallat mal-aċidu.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett magħluq

2 snin.

#### Wara r-rikostituzzjoni

Intweriet stabilità kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni għal 8 sigħat meta jinżamm maħżun f'temperatura ta' 2°C-8 °C.

#### Wara d-dilwizzjoni

Intweriet stabilità kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni għal 24 siegħa meta jinżamm maħżun f'temperatura ta' 2°C-8°C u għal 4 sigħat meta miżmum f'temperatura ta' 25 °C.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża minnufih wara d-dilwizzjoni. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu qabel l-użu huma responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal mill-kondizzjonijiet imsemmija hawn fuq meta d-dilwizzjoni tkun saret f'kondizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

#### Kunjett magħluq

Aħżen u gorr fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

#### Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

#### TEPADINA 15 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ ċar tat-Tip I b'tapp tal-lasktu (chlorobutyl), li fih 15 mg thiotepa.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

#### TEPADINA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ ċar tat-Tip I b'tapp tal-lasktu (butyl), li fih 100 mg thiotepa.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

#### Thejjija ta' TEPADINA

Għandhom jiġu kkunsidrati l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali ta' kontra l-kanċer. Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jeħtieġu konformità stretta mat-tekniki asettici, preferibbilment bl-użu ta' għata tas-sigurtà tal-fluss laminari vertikali.

Bhal fil-każ ta' komposti ċitotossiċi oħrajn, jeħtieġ attenzjoni kbira waqt l-immaniġġar u t-thejjija ta' soluzzjonijiet ta' TEPADINA biex jiġi evitat il-kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-membrani mukużi. Jistgħu jseħhu reazzjonijiet topiċi assoċjati mal-espożizzjoni aċċidentali għal thiotepa. Fil-fatt, huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti fit-thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa aċċidentalment tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha minnufih tinhasel sew bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa jmiss aċċidentalment ma' membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħhalhu sew bl-ilma.

#### Rikostituzzjoni ta' TEPADINA 15 mg

TEPADINA għandu jiġi rikostitwit ma' 1.5 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Permezz ta' siringa mgħammra b'labra, iġbed b'mod asettiku 1.5 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Injetta l-kontenut tas-siringa fil-kunjett minn got-tapp tal-lastiku.

Nehhi s-siringa u l-labra u hallat bl-idejn billi tqallbu għal diversi drabi.

Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet mingħajr kulur, mingħajr ebda partiċelli. Soluzzjonijiet rikostitwiti kultant jistgħu juru opalexxenza, dawn is-soluzzjonijiet xorta waħda jistgħu jingħataw

#### Rikostituzzjoni ta' TEPADINA 100 mg

TEPADINA għandu jiġi rikostitwit ma' 10 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Permezz ta' siringa mgħammra b'labra, iġbed b'mod asettiku 10 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Injetta l-kontenut tas-siringa fil-kunjett minn got-tapp tal-lastiku.

Nehhi s-siringa u l-labra u hallat bl-idejn billi tqallbu għal diversi drabi.

Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet mingħajr kulur, mingħajr ebda partiċelli. Soluzzjonijiet rikostitwiti kultant jistgħu juru opalexxenza; dawn is-soluzzjonijiet xorta waħda jistgħu jingħataw.

#### Dilwizzjoni ulterjuri fil-borża tal-infużjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita hija ipotonika u għandha tiġi dilwita aktar qabel ma tingħata b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 500 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride (1 000 mL kemm-il darba d-doża hi oghla minn 500 mg) jew b'volum xieraq ta' 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ta' sodium chloride għall-injezzjoni sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' TEPADINA ta' bejn 0.5 u 1 mg/mL.

#### Kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni għal infużjoni TEPADINA għandha tiġi spezzjonata viżwalment għall-materjal partikulat qabel ma tingħata. Is-soluzzjonijiet li jkun fihom preċipitat għandhom jitwarrbu.

Qabel u wara kull infużjoni, il-pajp tal-kateter li jkun imqabbad mal-pazjent għandu jitlaħlah b'madwar 5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) klorur tas-sodju.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tingħata lill-pazjenti permezz ta' apparat tal-infużjoni mgħammar b'filtru fil-pajp ta' 0.2 µm. Il-filtraġġ ma jbidilix il-qawwa tas-soluzzjoni.

#### Rimi

TEPADINA jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) L-Italja

Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu, 2010  
Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta' Novembru, 2014

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TEPADINA 200 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni  
TEPADINA 400 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TEPADINA 200 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Borża waħda fiha 200 mg thiotepa.  
Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Meta rikostitwita, kull borża jkun fiha 709 mg (30.8 mmol) ta' sodium.

TEPADINA 400 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Borża waħda fiha 400 mg thiotepa.  
Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Meta rikostitwita, kull borża jkun fiha 1 418 mg (61.6 mmol) ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab: trab abjad.

Solvent: soluzzjoni ċara, essenzjalment mingħajr frak viżibbli, pH 4.5-7.0.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TEPADINA huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali għall-kemoterapija oħrajn:

- bi u mingħajr irradjazzjoni totali tal-gisem (TBI), bħala trattament ta' kondizzjonament qabel it-trapjant alloġeneiku jew awtologu taċ-ċelluli ematopojetiči proġenitriċi (*haematopoietic progenitor cell transplantation* - HPCT) f'mard ematologiku fl-adulti u fil-pazjenti pedjatriċi;
- meta jkunu meħtieġa dozi għoljin ta' kemoterapija b'appoġġ ta' HPCT għall-kura ta' tumuri solidi f'pazjenti adulti u pedjatriċi.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-għoti ta' TEPADINA għandu jiġi sorveljat minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' kondizzjonament qabel it-trapjant taċ-ċelluli ematopojetiči proġenitriċi.

### Požoloġija

TEPADINA jingħata f'dozi differenti, flimkien ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi oħrajn, f'pazjenti b'mard ematologiku jew b'tumuri solidi qabel l-HPCT.

Il-pożoloġija ta' TEPADINA hija rrapportata, f'pazjenti adulti u pedjatriċi, skont it-tip ta' HPCT (alloġeneiku jew awtologu) u tal-marda.

## Adulti

### HPCT AWTOLOGU

#### *Mard ematologiku*

Id-doża rakkomandata f' mard ematologiku tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/jum (8.10 mg/kg/jum) bhala infuzjoni wahda kuljum, li tinghata minn 2 sa 4 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti medicinali kemoterapewtičikemoterapewtiči oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/jum (8.10 mg/kg/jum) bhala infuzjoni wahda kuljum, li tinghata minn 2 sa 4 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti medicinali kemoterapewtičikemoterapewtiči oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### LIMFOMA TAS-SISTEMA NERVUŻA ĊENTRALI (CNS)

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) bhala infuzjoni wahda kuljum, li tinghata għal jumejn konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/jum (4.05 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) bhala infuzjoni wahda kuljum, li tinghata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti medicinali kemoterapewtiči oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### *Tumuri solidi*

Id-doża rakkomandata f' tumuri solidi tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.24 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) maqsuma f' infuzjoni wahda jew f' żewġ infuzjonijiet kuljum, li jinghataw minn 2 sa 5 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti medicinali kemoterapewtiči oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### KANĊER TAS-SIDER

Id-doża rakkomandata tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.24 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) bhala infuzjoni wahda kuljum, li tinghata minn 3 sa 5 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti medicinali kemoterapewtičikemoterapewtiči oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) maqsuma f' infuzjoni wahda jew f' żewġ infuzjonijiet kuljum, li jinghataw minn 3 sa 4 t'ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti medicinali kemoterapewtičikemoterapewtiči oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### KANĊER TAL-OVARJI

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) bhala infuzjoni wahda kuljum, li tinghata f' jumejn konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 500 mg/m<sup>2</sup> (13.51 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### TUMURI TAĊ-ĊELLOLI ĠERMINALI

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/jum (4.05 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (6.76 mg/kg/jum) bhala infuzjoni wahda kuljum, li tinghata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti medicinali kemoterapewtičikemoterapewtiči oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

## *HPCT ALLOGENEIKU*

### *Mard ematologiku*

Id-doża rakkomandata f' mard ematologiku tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/jum (13 mg/kg/jum) maqsuma f' infużjoni waħda jew f' żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn jum sa 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata fil-limfoma hija ta' 370 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f' żewġ infużjonijiet kuljum qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/jum (13 mg/kg/jum) maqsuma f' infużjoni waħda jew f' żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn ġurnata sa jumejn konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

### TALASSEMIJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 370 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f' żewġ infużjonijiet kuljum, qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

### *HPCT AWTOLOGU*

#### *Tumuri solidi*

Id-doża rakkomandata f' tumuri solidi tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/jum (6 mg/kg/jum) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/jum (14 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn jumejn sa 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

#### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/jum (14 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

## *HPCT ALLOGENEIKU*

### *Mard ematologiku*

Id-doża rakkomandata f' mard ematologiku tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f' infużjoni waħda jew f' żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn ġurnata sa 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

## LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

## TALASSEMIJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 200 mg/m<sup>2</sup>/jum (8 mg/kg/jum) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, qabel l-HPCT alloġeneiku mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

## ĊITOPENJA REFRATTORJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

## MARD ĠENETIKU

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m<sup>2</sup>/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal jumejn konsekuttivi qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

## ANEMIJA TAĊ-ĊELLOLI SICKLE

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw qabel l-HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perijodu kollu ta' kura ta' kondizzjonament.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Indeboliment renali*

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment renali. Minħabba li thiotepa u l-metaboliti tiegħu ma tantx jitneħħew fl-awrina, mhuwiex rakkomandat tibdil fid-doża f'pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa jew moderata. Madankollu, hija rakkomandata kawtela (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### *Indeboliment epatiku*

Thiotepa ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Minħabba li thiotepa huwa prinċipalment metabolizzat permezz tal-fwied, teħtieġ attenzjoni meta thiotepa jintuża f'pazjenti b'indeboliment pre-eżistenti tal-funzjoni tal-fwied, b'mod speċjali f'dawk b'indeboliment epatiku sever. It-tibdil fid-doża mhuwiex rakkomandat għal alterazzjonijiet temporanji ta' parametri epatici (ara sezzjoni 4.4).

### *Anzjani*

L-amministrazzjoni ta' thiotepa ma ġiex investigata speċifikament f'pazjenti anzjani. Madankollu, fi studji kliniċi, proporzjon mill-pazjenti li kellhom 'il fuq minn 65 sena rċevew l-istess doża kumulattiva bħal pazjenti oħrajn. Ma tqiesx li kienu meħtieġa aġġustamenti tad-doża.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

TEPADINA huwa għal użu ġol-vini biss. Għandu jingħata minn professjonist ikkwalfikat fil-kura tas-saħħa bħala infużjoni ġol-vini ta' 2-4 sigħat permezz ta' kateter venuż ċentrali.

Il-borża trid titneħħa mill-għata tal-aluminju biss immedjatament qabel l-użu.

### TEPADINA 200 mg

Jekk meħtieġ, aġġustament tad-doża ta' TEPADINA jrid isir skont l-applikazzjoni speċifika.

F'każ li d-doża kkalkulata meħtieġa tkun ta' aktar minn 200 mg iżda ta' inqas minn multiplu ta' tagħha, l-utent huwa mitlub iżid il-mg meħtieġa mill-kunjetti ta' TEPADINA bl-użu ta' port iddedikat ta' TEPADINA 200 mg.

F'każ li d-doża kkalkulata meħtieġa tkun ta' inqas minn 200 mg, l-utent huwa mitlub inehħi l-mg mhux meħtieġa tas-soluzzjoni ta' 1 mg/mL kompletament rikostitwita jew jissettja pompa tal-infużjoni bl-ammont tal-prodott medċinali li għandu jingħata f'mL.

TEPADINA 400 mg

Jekk meħtieġ, aġġustament tad-doża ta' TEPADINA jrid isir skont l-applikazzjoni speċifika.

F'każ li d-doża kkalkulata meħtieġa tkun ta' aktar minn 400 mg iżda ta' inqas minn multiplu ta' tagħha, l-utent huwa mitlub iżid il-mg meħtieġa mill-kunjetti ta' TEPADINA bl-użu ta' port iddedikat ta' TEPADINA 400 mg.

F'każ li d-doża kkalkulata meħtieġa tkun ta' inqas minn 400 mg, l-utent huwa mitlub inehhi l-mg mhux meħtieġa tas-soluzzjoni ta' 1 mg/mL kompletament rikostitwita jew jissettja pompa tal-infużjoni bl-ammont tal-prodott mediċinali li għandu jingħata f'mL.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

*Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali*

Jistgħu jseħhu reazzjonijiet topiċi assoċjati mal-espożizzjoni aċċidentali għal thiotepa. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat l-użu tal-ingwanti waqt it-tnejn tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa tmiss aċċidentalment mal-ġilda, il-ġilda għandha minnufih tinħasel sew bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa jmiss aċċidentalment ma' membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħhalhu sew bl-ilma (ara sezzjoni 6.6).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva.

Fertilità, tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

L-użu konkomitanti mal-vaċċin tad-deni l-isfar u mal-virus ħaj u vaċċini batteriċi (ara sezzjoni 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Il-konsegwenza tal-kura b'thiotepa fid-doża u fl-iskeda rakkomandati hija majelosoppressjoni qawwija, li sseħh fil-pazjenti kollha. Jistgħu jiżviluppaw granulocitopenja, tromboцитopenja, anemija severi jew taħlita ta' tagħhom. Għandu jsir għadd komplet tad-dem, inkluż l-għadd taċ-ċelloli bojod tad-dem differenzjali, u l-għadd tal-plejtlits matul il-kura u sakemm il-pazjent jirkupra. L-appoġġ tal-plejtlits u taċ-ċelloli homor tad-dem, kif ukoll l-użu ta' fatturi ta' tkabbir bħall-fattur li jstimula l-kolonji ta' Granulociti (*Granulocyte-colony stimulating factor* - G-CSF), għandhom jintużaw kif indikat medikalment. Huwa rrakkomandat l-għadd kuljum taċ-ċelloli bojod tad-dem u tal-plejtlits waqt il-kura b'thiotepa u wara t-trapjant għal mill-inqas 30 jum.

L-użu profilattiku jew empiriku ta' anti-infettivi (batteriċi, fungali, virali) għandu jiġi kkunsidrat għall-prevenzjoni u l-immaniġġjar ta' infezzjonijiet waqt il-perjodu newtrogeniku.

Thiotepa ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Minhabba li thiotepa huwa prinċipalment metabolizzata permezz tal-fwied, teħtieġ attenzjoni meta thiotepa jintuża f'pazjenti b'indeboliment pre-eżistenti tal-funzjoni tal-fwied, b'mod speċjali f'dawk b'indeboliment epatiku sever. Meta tkun qiegħda tingħata kura lil pazjenti b'hal dawn huwa rrakkomandat li t-transaminase fis-serum, il-bilirubin u l-alkaline phosphatase jiġu ċċekkjati b'mod regolari wara t-trapjant, għall-iskoperta bikrija ta' epatotossicità.

Dawk il-pazjenti li jkunu rċevew kura preċedenti bir-raġġi, akbar minn jew ugwali għal tliet ċikli ta' kemoterapija, jew trapjant preċedenti taċ-ċelloli proġenitriċi jistgħu jkunu f'riskju ogħla ta' mard epatiku veno-okklużiv (ara sezzjoni 4.8).

Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'passat ta' mard tal-qalb, u l-funzjoni kardijaka għandha tiġi ssorveljata b'mod regolari fil-pazjenti li jkunu qiegħdin jingħataw thiotepa.

Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'passat ta' mard renali u għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni renali waqt il-kura b'thiotepa.



Thiotepa jista' jikkawża tossiċità pulmonari li tista' tiżdied mal-effetti prodotti minn sustanzi ċitotossiċi oħrajn (busulfan, fludarabine u cyclophosphamide) (ara sezzjoni 4.8).

Irradjazzjoni preċedenti tal-moħħ jew irradjazzjoni kranjospinali jistgħu jikkontribwixxu għal reazzjonijiet tossiċi severi (eż. enċefalopatija).

Ir-riskju akbar ta' tumor malinn sekondarju b' thiotepa, agent karċinogeniku magħruf fil-bniedem, għandu jiġi spjegat lill-pazjent.

L-użu konkomitanti ma' vaċċini ħajjin attenwati (minbarra vaċċini tad-deni l-isfar), phenytoin u fosphenytoin mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Thiotepa m'għandux jingħata fl-istess waqt ma' cyclophosphamide meta ż-żewġ prodotti mediċinali jkunu preżenti fl-istess kura ta' kondizzjonament. TEPADINA għandu jingħata wara li titlesta kwalunkwe infużjoni b'cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.5).

Waqt l-użu konkomitanti ta' thiotepa u inibituri ta' CYP2B6 jew CYP3A4, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni klinikament (ara sezzjoni 4.5).

Bħall-parti l-kbira tas-sustanzi alkilanti, thiotepa jista' jfixkel il-fertilità maskili jew femminili. Il-pazjenti maskili għandhom jistaqsu dwar il-krijopreservazzjoni tal-isperma qabel tibda l-kura u m'għandhomx inisslu tfal waqt il-kura u matul is-sena wara li tieqaf il-kura (ara sezzjoni 4.6).

TEPADINA 400 mg fih 1 418 mg (61.6 mmol) sodium f'kull borża, ekwivalenti għal 70.9% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult. TEPADINA 200 mg fih 709 mg (30.8 mmol) sodium f'kull borża, ekwivalenti għal 35.5% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

##### Effetti speċifiċi ta' prodotti jew affarijiet oħrajn fuq thiotepa

M'għandhomx jingħataw virusijiet ħajjin u batteriċi lil pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu sustanza kemoterapewtika immunosoppressiva u għandhom jgħaddu mill-inqas tliet xhur bejn il-waqfien tal-kura u l-għoti ta' tilqim.

Thiotepa jidher li huwa metabolizzat permezz ta' CYP2B6 u CYP3A4. L-għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP2B6 (pereżempju clopidogrel u ticlopidine) jew CYP3A4 (pereżempju antifungali azole, makrolidi bħal erythromycin, clarithromycin, telithromycin, u inibituri protease) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' thiotepa fil-plażma u potenzjalment inaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-metabolit attiv TEPA. Il-ko-amministrazzjoni ta' indutturi ta' cytochrome P450 (bħal rifampicin, carbamazepine, phenobarbital) tista' żżid il-metaboliżmu ta' thiotepa li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-metabolit attiv fil-plażma. Għaldaqstant, waqt l-użu konkomitanti ta' thiotepa u dawn il-prodotti mediċinali, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni klinikament.

Thiotepa huwa inibitur dgħajef għal CYP2B6, u minħabba f'hekk jista' potenzjalment iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sustanzi metabolizzati permezz ta' CYP2B6, bħal ifosfamide, tamoxifen, bupropion, efavirenz u cyclophosphamide. CYP2B6 jikkatalizza l-konverżjoni metabolika ta' cyclophosphamide għall-forma attiva tiegħu 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP) u l-ko-amministrazzjoni ta' thiotepa tista' għalhekk twassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-4-OHCP attiv. Għaldaqstant, għandu jsir monitoraġġ kliniku waqt l-użu konkomitanti ta' thiotepa u dawn il-prodotti mediċinali.

##### Kontra-indikazzjonijiet ta' użu konkomitanti

Vaċċin tad-deni l-isfar: riskju ta' mard fatali generalizzat ikkawżat mill-vaċċin.

B'mod aktar ġenerali, virusijiet haġġin u vaċċini batteriċi m'għandhomx jingħataw lil pazjent li jkun qed jingħata sustanza kemoterapewtika immunosoppressiva u għandhom jgħaddu mill-inqas tliet xhur bejn il-waqfien tal-kura u l-għoti ta' tilqim.

#### Użu konkomitanti mhux rakkomandat

Vaċċini haġġin attenwati (minbarra d-deni l-isfar): riskju ta' mard sistematiku, possibbilment fatali. Dan ir-riskju jiżdied f'pazjenti li għandhom diġà soppressjoni tal-immunità minhabba l-mard sottostanti tagħhom.

Minflok għandu jintuża vaċċin ta' virus mhux attiv, kull fejn huwa possibbli (poliomyelitis).

Phenytoin: riskju ta' taħrix ta' konvulzjonijiet li jirriżultaw mit-tnaqqis tal-assorbiment diġestiv ta' phenytoin minn prodott mediċinali ċitotossiku jew riskju ta' zieda ta' tossiċità u telf tal-effikaċja tal-prodott mediċinali ċitotossiku minhabba zieda fil-metaboliżmu epatiku permezz ta' phenytoin.

#### Użu konkomitanti li għandu jiġi kkunsidrat

Ciclosporine, tacrolimus: immunosoppressjoni eċċessiva b'risku ta' proliferazzjoni tal-limfomi.

Sustanzi kemoterapewtiċi alkilanti, inkluż thiotepa, jinibixxu l-pseudocholinesterase fil-plażma b'35% sa 70%. L-azzjoni ta' succinyl-choline tista' tiġi mtawwla b'5 minuti sa 15-il minuta.

Thiotepa m'għandux jingħata fl-istess waqt ma' cyclophosphamide meta ż-żewġ prodotti mediċinali jkunu preżenti fl-istess kura ta' kondizzjonament. TEPADINA għandu jingħata wara li titlesta kwalunkwe infużjoni b'cyclophosphamide.

L-użu konkomitanti ta' thiotepa u sustanzi majelosoppressivi jew majelotossiċi oħrajn (jiġifieri cyclophosphamide, melphalan, busulfan, fludarabine, treosulfan) jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi minhabba l-profilu simili ta' tossiċità ta' dawn il-prodotti mediċinali.

#### Interazzjoni komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

Minhabba ż-zieda fir-riskju trombotiku f'każ ta' tumur malinn, l-użu ta' kura kontra l-koagulazzjoni huwa frekwenti. Il-varjabbiltà individwali għolja tal-istat ta' koagulazzjoni waqt il-preżenza ta' tumur malinn, u l-interazzjoni potenzjali bejn l-antikoagulanti orali u l-kemoterapija kontra l-kanċer jeħtieġu, jekk jiġi deċiż li l-pazjent għandu jingħata kura orali kontra l-koagulazzjoni, li tiżdied il-frekwenza tal-monitoraġġ INR (Poporzjoni Normalizzat Internazzjonali - *International Normalised Ratio*).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/ Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għandu jsir eżami tat-tqala qabel ma jingħata bidu għat-trattament. Il-pazjenti rġiel m'għandhomxx inisslu tfal waqt it-trattament u matul is-sena ta' wara l-waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 5.3).

#### Tqala

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' thiotepa waqt it-tqala. Fi studji prekliniċi thiotepa, bħall-parti l-kbira tas-sustanzi alkilanti, intwera li jikkawża l-mewt tal-embriju u teratoġeniċità (ara sezzjoni 5.3). Għaldaqstant, thiotepa huwa kontra-indikat waqt it-tqala.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk thiotepa jitneħhiex fil-ħalib uman. Minhabba l-proprjetajiet farmakoloġiċi u t-tossiċità potenzjali tiegħu għat-trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddiġhin min-nisa, it-treddiġh huwa kontra-indikat waqt il-kura b'thiotepa.

#### Fertilità

Bħall-parti l-kbira tas-sustanzi alkilanti, thiotepa jista' jfixkel il-fertilità maskili jew femminili. Il-pazjenti maskili għandhom jistaqsu dwar il-krijopreservazzjoni tal-isperma qabel tibda l-kura (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

TEPADINA għandu effett qawwi hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Huwa probabbli li ċerti reazzjonijiet avversi ta' thiotepa bħal sturdament, uġiġħ ta' ras u vista m'ajpra jistgħu jaffettwaw dawn il-funzjonijiet.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' thiotepa ġiet eżaminata permezz ta' revizjoni tal-avvenimenti avversi rrapportati f' *data* ppubblikata minn provi kliniċi. F'dawn l-istudji, total ta' 6 588 pazjent adult u 902 pazjenti pedjatriċi irċewew thiotepa għall-kura ta' kondizzjonament qabel it-trapjant taċ-ċelloli ematopojetiċi proġenitriċi.

Tossiċitajiet serji li jinvolvu s-sistema ematoloġika, epatika u respiratorja ġew ikkunsidrati bħala konsegwenzi mistennija tal-kors ta' kondizzjonament u tal-proċess ta' trapjant. Dawn jinkludu infezzjoni u *Graft-versus host disease* (GVHD) li, għalkemm mhumiex relatati b'mod dirett, kienu l-kawżi ewlenin ta' morbidità u mortalità, l-aktar f'HPCT alloġenika.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrapportati fil-kuri differenti ta' kondizzjonament inkluż thiotepa huma: infezzjonijiet, ċitopenja, GvHD akuta u GvHD kronika, disturbi gastro-intestinali, ċistite emorraġika u infjammazzjoni mukożali.

##### *Lewkoenċefalopatija*

Każijiet ta' lewkoenċefalopatija ġew osservati wara l-kura b'thiotepa f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kienu rċewew kimoterapija multipli fil-passat, li jinkludu methotrexate u radjoterapija. Xi każijiet kellhom riżultat fatali.

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

##### Adulti

Ir-reazzjonijiet avversi meqjusa mill-inqas possibbilment relatati mal-kuri ta' kondizzjonament li jkun fihom thiotepa, irrappurtati f'pazjenti adulti bħala aktar minn każ iżolat, huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati fl-ordni ta' serjetà. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Mhux magħruf</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Żieda fis-suxxettibbiltà tal-infezzjoni Sepsis		Sindromu ta' xokk tossiku	
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Tumur malinn sekondarju relatat mal-kura		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Lewkopenja Tromboċitopenja Newtropsenja febrili Anemija			

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Mhux maghruf</b>
	Panċitopenja Granuloċitopenja			
Disturbi tas-sistema immunitarja	<i>Graft versus host disease</i> akuta <i>Graft versus host disease</i> kronika	Sensittività eċċessiva		
Disturbi endokrinarji		<i>Hypopituitarism</i>		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressja Nuqqas ta' aptit Iperglicemija			
Disturbi psikjatriċi	Stat konfużjonali Bidliet fl-istat mentali	Ansjetà	Delirju Nervożità Alluċinazzjoni Aġitazzjoni	
Disturbi fis-sistema nervuza	Sturdament Ugħigh ta' ras Vista mċajpra Enċefalopatija Konvulżjoni Paresteżija	Anewriżma intrakranjali Disturb ekstrapiramidali Disturb konoxxittiv Emorraġija ċerebrali		Lewkoenċefalopatija
Disturbi fl-ghajnejn	Konguntivite	Katarretti		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigh Ototossicità Tinnitus			
Disturbi kardijaċi	Arritmija	Takikardija Insuffiċjenza kardijaka	kardjomijopatija Mijokardite	
Disturbi vaskulari	Limfoedema Pressjoni għolja	Emorraġija Embolizmu		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sindromu ta' pneumonja idjopatika Epistassi	Edema pulmonarja Soghla Pulmonite	Ipoksja	
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja Stomatite Esofaġite Rimettar Dijarreja Dispepsja Ugħigh addominali Enterite Kolite	Stitikezza Perforazzjoni gastro-intestinali Ileus	Ulċera gastro-intestinali	
Disturbi epatobiljari	Mard tal-fwied veno-okklussiv Epatomegalija Suffejra			
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt	Raxx Ħakk	Eritema	Disturbi fil-pigmentazzjoni	Reazzjonijiet tossiċi severi tal-

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Mhux maghruf</b>
il-ġilda	Alopeċja		Psorjasi eritrodermika	ġilda li jinkludu każijiet ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika
Disturbi muskuloskeletalni u tat-tessuti konnettivi	Uġiġħ fid-dahar Majalġja Artralġja			
Disturbi renali u fis-sistema awrinarja	Ĉistite emorraġika	Disurja Oligurja Insuffiċjenza renali Ĉistite Ematurja		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Azoospermia Amenorreja Emorraġija vaġinali	Sintomi menopawżali Infertilità femminili Infertilità maskili		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Pireksja Astenja Tregħid Edema ġeneralizzata Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni Infjammazzjoni mukożali	Insuffiċjenza ta' diversi organi Uġiġħ		
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż Żieda fil-bilirubin fid-demm Żieda tat-Transaminases Żieda fl-amylase fid-demm	Żieda fil-kreatinina fid-demm Żieda fl-ureja fid-demm Żieda fil-gamma-glutamyltransferase e Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm Żieda fl-aspartate aminotransferase		

### Popolazzjoni pedjatrika

Ir-reazzjonijiet avversi meqjusa mill-inqas possibbilment relatati mal-kuri ta' kondizzjonament li jkun fihom thiotepa, irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi bħala aktar minn każ iżolat, huma elenkati hawn taħt

skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati fl-ordni ta' serjeta'. Il-frekwenzi huma definiti bhala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux maghruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Żieda fis-suxxettibbiltà tal-infezzjoni Sepsis	Purpura tromboċitopenika	
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Tumur malinn sekondarju relatat mal-kura	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenja Newtropsenja febrili Anemija Panċitopenja Granuloċitopenja		
Disturbi tas-sistema immunitarja	<i>Graft versus host disease</i> akuta <i>Graft versus host disease</i> kronika		
Disturbi endokrinarji	<i>Hypopituitarism</i> <i>Hypogonadism</i> <i>Hypothyroidism</i>		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressja Iperglicemija		
Disturbi psikjatriċi	Bidliet fl-istat mentali	Disturb mentali minhabba kundizzjoni medika ġenerali	
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras Enċefalopatija Konvulżjoni Emorraġija ċerebrali Nuqqas ta' memorja Paresi	Atassja	Lewkoenċefalopatija
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smiġh		
Disturbi kardijaċi	Arrest kardijaku	Insuffiċjenza kardjovaskolari Insuffiċjenza kardijaka	
Disturbi vaskulari	Emorraġija	Pressjoni għolja	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Pulmonite	Sindromu ta' pneumonja idjopatika Emorraġija pulmonari Edema pulmonari Epistassi Ipoksja Arrest	Pressjoni għolja arterjali pulmonari

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux maghruf
		respiratorju	
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja Stomatite Rimettar Dijarreja Ugigh addominali	Enterite Ostruzzjoni intestinali	
Disturbi epatobiljari	Mard tal-fwied veno-okklussiv	Insufficjenza tal-fwied	
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Raxx Eritema Deskwamazzjoni Disturb tal-pigmentazzjoni		Reazzjonijiet tossici severi tal-gilda li jinkludu kazijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika
Disturbi muskuloskeletalni u tat-tessuti konnettivi	Dewmien fit-tkabbir		
Disturbi renali u fis-sistema awrinarja	Disturbi tal-bużzieqa	Insufficjenza renali Ċistite emorraġika	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Pireksja Ugigh tal-infjammazzjoni mukożali Insufficjenza ta' diversi organi		
Investigazzjonijiet	Żieda fil-bilirubin fid-demm Żieda tat-Transaminases Żieda fil-kreatinina fid-demm Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alanine aminotransferase	Żieda fl-ureja fid-demm Elettroliti fid-demm mhux normali Proporzjon ta' hin tal-protrombin żdied	

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda esperjenza b'doži eċċessivi ta' thiotepa. L-aktar reazzjonijiet avversi importanti mistennija fil-każ ta' doża eċċessiva huma l-majeloblazzjoni u l-panċitopenja. Mhemmx antidotu magħruf għal thiotepa.

L-istatus ematologiku jehtieg li jigi mmonitorjat bir-reqqa u miżuri qawwija ta' appoġġ huma istitwiti bhala medikalment indikati.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti alkilanti, aodiċi ATC: L01AC01

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Thiotepa huwa sustanza ċitotossika polifunzjonali relatata kimikament u farmakologikament mal-mustarda tan-nitroġenu. L-azzjoni radjomimetika ta' thiotepa hija maħsuba li sseħħ permezz tar-rilaxx ta' radikali ta' ethylene imine li, bħal fil-każ ta' kura bir-raġġi, ifixkel it-tagħqid tad-DNA, eż. permezz tal-alkilazzjoni ta' guanine fl-N-7, biex b'hekk ikisser l-irbit bejn il-baži ta' purine u z-zokkor u jillibera l-guanine alkilat.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Il-kura ta' kondizzjonament għandha tipprovdi ċitoriduzzjoni u idealment l-eliminazzjoni tal-marda. Thiotepa għandu l-ablazzjoni tal-mudullun bhala t-tossicità li tillimita d-doża, li tippermetti zieda sinifikanti fid-doża bl-infużjoni ta' HPCT awtologu. Fl-HPCT alloġeneiku, il-kura ta' kondizzjonament għandha tkun immunosoppressiva u majeloablattiva biżżejjed biex tegħleb ir-rifjut għat-trapjant. Minħabba l-karatteristiċi ferm majeloablattivi tiegħu, thiotepa jżid l-immunosoppressjoni u l-majeloablazzjoni tar-riċevitur, biex b'hekk isaħħaħ it-trapjant; dan jikkompensa għat-telf tal-effetti relatati mal-GvHD jew GvL. Bħala sustanza alkilanti, thiotepa jipproduċi l-aktar inibizzjoni profonda tat-tkabbir taċ-ċelloli tat-tumur *in vitro* bl-inqas zieda fil-konċentrazzjoni tal-prodott mediċinali. Minħabba fin-nuqqas ta' tossicità ekstramedullari minkejja l-eskalazzjoni tad-doża lil hinn mid-doži majelotossici, thiotepa ilu jintuża għal għexieren ta' snin flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn għall-kemoterapija qabel l-HPCT awtologu u alloġeneiku. Ir-riżultati ta' studji kliniċi ppublikati li jappoġġjaw l-effikaċja ta' thiotepa huma mqassra:

#### HPCT awtologu

##### Mard ematologiku

*Trapjant taċ-ċelloli*: Kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa wrew li huma majeloablattivi.

*Sopravvivenza mingħajr mard (Disease free survival - DFS)*: ġie rrapportat għal madwar 43% wara ħames snin, li jikkonferma li l-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT awtologu huma strateġiji terapewtiċi effettivi għall-kura ta' pazjenti b'mard ematologiku.

*Rikaduta*: Fil-kuri kollha ta' kondizzjonament li fihom thiotepa, ir-rati ta' rikaduta wara aktar minn sena ġew irrappurtati li huma ta' 60% jew inqas, li kien meqjus mit-tobba bhala l-limitu li jagħti prova tal-effikaċja. F'xi whud mill-kuri ta' kondizzjonament evalwati, ġew irrappurtati wkoll rati ta' rikaduta aktar baxxi minn 60% wara 5 snin.

*Sopravvivenza globali (Overall survival - OS)*: L-OS kien ivarja minn 29% sa 87% b'segwitu li jvarja minn 22 sa 63 xahar.

*Mortalità relatata mal-kors (Regimen related mortality - RRM) u Mortalità relatata mat-trapjant (Transplant related mortality - TRM)*: ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 2.5% sa 29%. Il-valuri TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 21% wara sena, li jikkonferma s-sigurtà tal-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa għal HPCT awtologu f'pazjenti adulti b'mard ematologiku.

##### Tumuri solidi

*Trapjant taċ-ċelloli*: Il-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa intwerew li huma majeloablattivi.

*Sopravvivenza mingħajr mard (DFS)*: Il-persentaġġi rrapportati b'perijodi ta' segwitu ta' aktar minn sena jikkonfermaw li l-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT awtologu huma għażliet effettivi għall-kura ta' pazjenti b'tumuri solidi.

*Rikaduta*: Fil-kuri kollha ta' kondizzjonament li fihom thiotepa, ir-rati ta' rikaduta wara aktar minn sena ġew irrappurtati li huma inqas minn 60%, li kien meqjus mit-tobba bhala l-limitu li jagħti prova tal-effikaċja. F'ċerti każi, ġew irrappurtati rati ta' rikaduta ta' 35% u ta' 45% wara 5 snin u 6 snin



rispettivament.

*Sopravvivenza globali*: l-OS kien ivarja minn 30% sa 87% b'segwitu li jvarja minn 11.7 sa 87 xahar. *Mortalità relatata mal-kors (RRM)* u *Mortalità relatata mat-trapjant (TRM)*: ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 0% sa 2%. Il-valuri TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 7.4% li jikkonferma s-sigurtà tal-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa għal HPCT awtologu f'pazjenti adulti b'tumuri solidi.

HPCT alloġeneiku

#### Mard ematologiku

*Trapjant taċ-ċelloli*: It-trapjant inkiseb (92%-100%) fil-kuri kollha ta' kondizzjonament u ġie kkunsidrat li seħħ fiż-żmien mistenni. Għaldaqstant jista' jiġi konkluż li l-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa huma majeloablattivi.

*GvHD (graft versus host disease)*: il-kuri kollha ta' kondizzjonament evalwati żguraw inċidenza baxxa ta' GvHD akuta ta' grad III-IV (minn 4% sa 24%).

*Sopravvivenza mingħajr mard (DFS)*: Persentaġġi rrappurtati b'perijodi ta' segwitu ta' aktar minn sena u sa 5 snin jikkonfermaw li l-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa wara HPCT alloġeneiku huma għażliet effettivi għall-kura ta' pazjenti b'mard ematologiku.

*Rikaduta*: Fil-kuri kollha ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa, ir-rati ta' rikaduta wara aktar minn sena ġew irrappurtati li huma inqas minn 40% (li kien meqjus mit-tobba bħala l-limitu li jagħti prova tal-effikaċja). F'ċerti każi, rati ta' rikaduta ta' inqas minn 40% ġew irrappurtati wkoll wara 5 snin u 10 snin.

*Sopravvivenza globali*: l-OS kien ivarja minn 31% sa 81% b'segwitu li jvarja minn 7.3 sa 120 xahar.

*Mortalità relatata mal-kors (RRM)* u *Mortalità relatata mat-trapjant (TRM)*: ġew irrappurtati valuri baxxi, li jikkonferma s-sigurtà tal-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa għal HPCT alloġeneiku f'pazjenti adulti b'mard ematologiku.

Popolazzjoni pedjatrika

HPCT awtologu

#### Tumuri solidi

*Trapjant taċ-ċelloli*: Dan inkiseb bil-korsijiet kollha ta' kondizzjonament irrappurtati li jinkludu thiotepa.

*Sopravvivenza mingħajr mard (DFS)*: B'segwitu ta' 36 sa 57 xahar, id-DFS kien ivarja minn 46% sa 70% fl-istudji rrappurtati. Meta wieħed iqis li l-pazjenti kollha kienu kkurati għal tumuri solidi ta' riskju għoli, ir-riżultati ta' DFS jikkonfermaw li l-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT awtologu huma strateġiji terapewtiċi effettivi għall-kura ta' pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi.

*Rikaduta*: Fil-korsijiet ta' kondizzjonament kollha rrappurtati li fihom thiotepa, ir-rati ta' rikaduta minn 12 sa 57 xahar kienu jvarjaw minn 33% sa 57%. Meta wieħed iqis li l-pazjenti kollha jbatu minn tumuri solidi ta' rikorrenza jew ta' pronjosi batuta, dawn ir-rati jappoġġjaw l-effikaċja tal-korsijiet ta' kondizzjonament ibbażati fuq thiotepa.

*Sopravvivenza globali (OS)*: l-OS kien ivarja minn 17% sa 84% b'segwitu li jvarja minn 12.3 sa 99.6 xhur.

*Mortalità relatata mal-kors (RRM)* u *Mortalità relatata mat-trapjant (TRM)*: ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 0% sa 26.7%. Il-valuri TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 18% li jikkonferma s-sigurtà tal-kuri ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa għal HPCT awtologu f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi.

HPCT alloġeneiku

#### Mard ematologiku

*Trapjant taċ-ċelloli*: Dan inkiseb bil-korsijiet ta' kondizzjonament kollha evalwati li jinkludu thiotepa b'rata ta' suċċess ta' 96% - 100%. L-irkupru ematologiku huwa fiż-żmien mistenni.

*Sopravvivenza mingħajr mard (DFS)*: Ġew irrappurtati persentaġġi ta' 40% - 75% b'segwitu ta' aktar minn sena. Ir-riżultati ta' DFS jikkonfermaw li l-kuri ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT alloġeneiku huma strateġiji terapewtiċi effettivi għall-kura ta' pazjenti pedjatriċi b'mard

ematoloġiku.

*Rikaduta:* Fil-korsijiet ta' kondizzjonament kollha rrapportati li fihom thiotepa, ir-rata ta' rikaduta kienet bejn il-15% - 44%. Din id-*data* tappoġġja l-effikaċja ta' korsijiet ta' kondizzjonament ibbażati fuq thiotepa fil-mard ematoloġiku kollu.

*Sopravvivenza globali (OS):* l-OS kien ivarja minn 50% sa 100% b'segwitu li jvarja minn 9.4 sa 121 xahar.

*Mortalità relatata mal-kors (RRM)* u *Mortalità relatata mat-trapjant (TRM):* ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 0% sa 2.5%. Il-valuri TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 30% li jikkonferma s-sigurtà tal-kura ta' kondizzjonament li tinkludi thiotepa għal HPCT alloġeneiku f'pazjenti pedjatriċi b'mard ematoloġiku.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Thiotepa huwa assorbit b'mod mhux affidabbli mill-passaġġ gastrointestinali: in-nuqqas ta' stabbiltà tal-aċidu ma jippermettix li thiotepa jingħata oralment.

### Distribuzzjoni

Thiotepa huwa kompost lipofiliku hafna. Wara l-amministrazzjoni ġol-vini, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanza attiva joqogħdu f'mudell ta' żewġ kompartimenti b'fażi ta' distribuzzjoni rapida. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' thiotepa huwa kbira u ġie rrapportat li jvarja minn 40.8 l/m<sup>2</sup> sa 75 l/m<sup>2</sup>, li jindika d-distribuzzjoni għall-ilma totali tal-ġisem. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' thiotepa jidher indipendenti mid-doża amministrata. Il-frazzjoni li ma tintrabatx mal-proteini fil-plażma hija ta' 70-90%; ġie rrapportat irbit insinifikanti ta' thiotepa mal-gamma globulin u rbit minimu mal-albumin (10-30%).

Wara l-ġhoti minn ġol-vini, l-espożizzjoni CSF għall-prodott mediċinali hija kważi ekwivalenti għal dik miksuba fil-plażma; il-proporzjon medju ta' AUC fis-CSF għall-plażma għal thiotepa huwa 0.93. Is-CSF u l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' TEPA, l-ewwel metabolit attiv irrappurtat ta' thiotepa, jaqbu l-koncentrazzjonijiet tal-kompost ġenitur.

### Bijotrasformazzjoni

Thiotepa jgħaddi minn metabolizmu epatiku rapidu u estensiv u jistgħu jinstabu metaboliti fl-awrina fi żmien siegħa wara l-infuzjoni. Il-metaboliti huma sustanzi alkilanti attivi iżda r-rwol li jaqdu fl-attività ta' thiotepa kontra t-tumuri għadu jrid jiġi ċċarat. Thiotepa jgħaddi minn desulfurazzjoni ossidattiva permezz tal-familji izoenżimi taċ-ċitokroma P450 CYP2B u CYP3A għall-akbar u l-aktar metabolit attiv TEPA (triethylenephosphoramidate). L-ammont totali mneħħi ta' thiotepa u l-metaboliti identifikati tiegħu huwa responsabbli għal 54-100% tal-attività alkilanti totali, li jindika l-preżenza ta' metaboliti alkilanti oħrajn. Waqt il-konverżjoni ta' konjugati GSH f'konjugati N-acetylcysteine, jiffurmaw konjugati GSH, cysteinylglycine, u cysteine. Dawn il-metaboliti ma jinstabux fl-awrina, u, jekk jiffurmaw, probabbilment jitneħħew fil-bili jew bħala metaboliti intermedji kkonvertiti rapidament f' thiotepa-mercapturate.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' thiotepa kienet tvarja minn 11.4 sa 23.2 l/h/m<sup>2</sup>. Il-half-life ta' eliminazzjoni kienet tvarja minn 1.5 sa 4.1 sigħat. Il-metaboliti identifikati TEPA, monochlorotepa u thiotepa-mercapturate kollha jitneħħew fl-awrina. It-tneħħija fl-awrina ta' thiotepa u ta' TEPA tkun kważi kompluta wara 6 u 8 sigħat rispettivament. L-irkupru medju fl-awrina ta' thiotepa u l-metaboliti tiegħu huwa ta' 0.5% għall-prodott mediċinali mhux mibdul u monochlorotepa, u 11% għal TEPA u thiotepa-mercapturate.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

M'hemmx evidenza ċara ta' saturazzjoni ta' mekkaniżmi ta' tneħħija metabolika f'dożi għolja ta' thiotepa.

### Popolazzjonijiet speċjali

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetiċi ta' thiotepa f' dozi għoljin fi tfal bejn is-sentejn u 12-il sena ma jidhrux li jvarjaw minn dawk irrappurtati fi tfal li jirċievu 75 mg/m<sup>2</sup> jew fl-adulti li jirċievu dozi simili.

### *Indeboliment renali*

L-effetti tan-nuqqas ta' funzjoni renali fuq l-eliminazzjoni ta' thiotepa ma ġewx evalwati.

### *Indeboliment eptiku*

L-effetti tan-nuqqas ta' funzjoni epatika fuq il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta' thiotepa ma ġewx evalwati.

## **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma sar l-ebda studju konvenzjonali dwar l-effett tossiku akut u minn dozi ripetuti.

Thiotepa intwera li għandu effett tossiku fuq il-ġeni *in vitro* u *in vivo*, u li jżid ir-riskju tal-kanċer fil-ġrieden u l-firien.

Thiotepa intwera li jfixkel il-fertilità u jinterferixxi mal-produzzjoni tal-isperma fil-ġrieden maskili, u li jfixkel il-funzjoni tal-ovarji fil-ġrieden femminili. Kien teratoġeniku fil-ġrieden u fil-firien, u letali għall-fetu fil-fniek. Dawn l-effetti dehru f' dozi aktar baxxi minn dawk użati fuq il-bnedmin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Trab  
Xejn

Solvent  
Sodium chloride  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

TEPADINA mhux stabbli meta jithallat mal-aċidu.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Borża mhux attivata  
2 snin.

### Wara attivazzjoni tal-borża u rikostituzzjoni

Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara l-attivazzjoni u r-rikostituzzjoni.

L-istabilità kimika u fiżika tal-prodott rikostitwit fil-borża attivata ntweriet għal sa 48 siegħa meta jinżamm maħżun f' temperatura ta' 2 °C-8 °C u għal sa 6 sigħat f' temperatura ta' 25 °C.

Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu qabel l-użu huma responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal mill-kondizzjonijiet imsemmija hawn fuq meta rikostituzzjoni tkun saret f' kondizzjonijiet asettivi kkontrollati u vvalidati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Ahżen u ġorr fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-borża fl-għata tal-aluminju sabiex tipprotegi mill-attivazzjoni.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna tal-prodott mediċinali rikostitwit u dilwit, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

TEPADINA 200 mg

TEPADINA huwa furnut b'hala borża b'żewġ kompartimenti li fiha 200 mg ta' trab f'kompartiment wiehed u 200 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) fil-kompartiment l-iehor.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA huwa furnut b'hala borża b'żewġ kompartimenti li fiha 400 mg ta' trab f'kompartiment wiehed u 400 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) fil-kompartiment l-iehor.

Il-borża ta' TEPADINA 200 mg u 400 mg hija magħmula minn diversi saffi ta' polyolefin/styrene – block copolymer u hija assemblata bi tliet tubi magħmula mill-istess materjal ta' polyolefin/styrene, mgħammra b'sistemi differenti ta' għeluq:

- port twist off (polypropylene jew elastomer termoplastiku);
- konnettur nip-cap magħmul minn għeluq luer lock (silicone/polycarbonate) u konnettur tal-għatu (polypropylene);
- blind port li jintuża biss matul il-manifattura (lijofilizzazzjoni) huwa magħmul minn polypropylene mgħammar b'tapp tal-chlorobutyl lyo u ssiġillat b'siġilli flip-off tal-aluminju.

Kull borża hija ppakkjata b'għata tal-aluminju.

Daqs tal-pakkett ta' borża wahda.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

### Thejjija ta' TEPADINA

Għandhom jiġu kkunsidrati l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali ta' kontra l-kanċer. Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jeħtieġu konformità stretta mat-tekniki asettici, preferibbilment bl-użu ta' għata tas-sigurtà tal-fluss laminari vertikali.

Bhal fil-każ ta' komposti ċitotossici oħrajn, jeħtieġ attenzjoni kbira waqt l-immaniġġar u t-thejjija ta' soluzzjonijiet ta' TEPADINA biex jiġi evitat il-kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-membrani mukuži. Jistgħu jseħhu reazzjonijiet topici assoċjati mal-espożizzjoni aċċidentali għal thiotepa. Fil-fatt, huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti fit-thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa aċċidentalment tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha minnufih tinhasel sew bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa jmiss aċċidentalment ma' membrani mukuži, dawn għandhom jitlaħalhu sew bl-ilma.

### Attivazzjoni u rikostituzzjoni

TEPADINA borża irid jiġi rikostitwit ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Is-soluzzjoni rikostitwita finali tinkiseb wara li jinkiser is-siġill li jista' jinqala' tal-borża b'żewġ kompartimenti u jithallat il-kontenut (trab u solvent) sakemm it-trab jinħall kompletament.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL tas-soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet mingħajr kulur u mingħajr frak.

### Aġġustamenti tad-doża kkalkulati skont il-pożoloġija (sezzjoni 4.2)

TEPADINA 200 mg

Sabiex tiġi żgurata d-doża li għandha tingħata, jista' jkun meħtieġ agġustament bil-gbid jew biż-żieda tas-soluzzjoni, kif ġej:

- *gbid (jekk id-doża meħtieġa tkun ta' inqas minn 200 mg)*  
iġbed volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita (1 mg/mL), kif meħtieġ, b'siringa bil-gradazzjonijiet bl-użu tal-port luer (Pass 5 tal-Istruzzjoni għall-Użu fil-fuljett ta' tagħrif) jew issettja pompa tal-infużjoni bl-ammont tal-prodott mediċinali li għandu jingħata f'mL;
- *żieda (jekk id-doża meħtieġa tkun ta' aktar minn 200 mg)*  
il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' 15 mg jew 100 mg ta' TEPADINA (10 mg/mL) għandu jiġi ttrasferit fil-borża tal-infużjoni ta' TEPADINA 200 mg permezz tal-port luer iddedikat (Pass 5 tal-Istruzzjoni għall-Użu fil-fuljett ta' tagħrif).

TEPADINA 400 mg

Sabiex tiġi żgurata d-doża li għandha tingħata, jista' jkun meħtieġ agġustament bil-gbid jew biż-żieda tas-soluzzjoni, kif ġej:

- *gbid (jekk id-doża meħtieġa tkun ta' inqas minn 400 mg)*  
iġbed volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita (1 mg/mL), kif meħtieġ, b'siringa bil-gradazzjonijiet bl-użu tal-port luer (Pass 5 tal-Istruzzjoni għall-Użu fil-fuljett ta' tagħrif) jew issettja pompa tal-infużjoni bl-ammont tal-prodott mediċinali li għandu jingħata f'mL;
- *żieda (jekk id-doża meħtieġa tkun ta' aktar minn 400 mg)*  
il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' 15 mg jew 100 mg ta' TEPADINA (10 mg/mL) għandu jiġi ttrasferit fil-borża tal-infużjoni ta' TEPADINA 400 mg permezz tal-port luer iddedikat (Pass 5 tal-Istruzzjoni għall-Użu fil-fuljett ta' tagħrif).

#### Kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni għal infużjoni TEPADINA għandha tiġi spezzjonata viżwalment għall-materjal partikulat qabel ma tingħata. Is-soluzzjonijiet li jkun fihom preċipitat għandhom jitwarrbu. Qabel u wara kull infużjoni, il-pajp tal-kateter li jkun imqabbaq mal-pazjent għandu jitlaħlaħ b'madwar 5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) klorur tas-sodju. Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tingħata lill-pazjenti permezz ta' apparat tal-infużjoni mgħammar b'filtru fil-pajp ta' 0.2 µm. Il-filtragg ma jbidilx il-qawwa tas-soluzzjoni.

#### Rimi

TEPADINA jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/622/003  
EU/1/10/622/004

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu, 2010

Data tal-aħhar tiġdid: 17 ta' Novembru, 2014

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).



**ANNEX III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPADINA 15 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Thiotepa

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunnett wieħed fih 15 mg thiotepa. Wara li jiġi rikostitwit b'1.5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull mL ikun fih 10 mg thiotepa.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
1 kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-vini, wara rikostituzzjoni u diluzzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Wara r-rikostituzzjoni, uża fi żmien 8 sigħat meta jinħażen fi friġġ.  
Wara d-diluzzjoni, użu fi żmien 24 siegħa meta jinħażen fi friġġ.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/622/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

TEPADINA 15 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

TEPADINA 15 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Thiotepa  
Użu għal ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

15 mg

**6. OHRAJN**

ADIENNE S.r.l. S.U.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPADINA 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Thiotepa

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wieħed fih 100 mg thiotepa. Wara li jiġi rikostitwit b' 10 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull mL ikun fih 10 mg thiotepa.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
1 kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal gol-vini, wara rikostituzzjoni u diluzzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Wara r-rikostituzzjoni, uża fi żmien 8 sigħat meta jinħażen fi friġġ.  
Wara d-diluzzjoni, użu fi żmien 24 siegħa meta jinħażen fi friġġ.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/622/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

TEPADINA 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

TEPADINA 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
thiotepa  
Użu għal ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg

**6. OHRAJN**

ADIENNE S.r.l. S.U.



## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kartuna ta' barra**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPADINA 200 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni  
thiotepa

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Borża waħda fiha 200 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Solvent: sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

Borża waħda fiha 200 mg thiotepa u 200 mL solvent

Borża waħda

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal gol-vini wara r-rikostituzzjoni.

Attiva s-sigill u hallat it-trab u s-solvent bil-galbu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu għal aktar istruzzjonijiet u d-doża rakkomandata.

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku.

### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara l-attivazzjoni tal-borża u rikostituzzjoni: Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

### **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-borża fl-ġhata tal-aluminju sabiex tipproteġi mill-attivazzjoni.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/622/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

TEPADINA 200 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**Ghata tal-aluminju**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPADINA 200 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni  
thiotepa

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Borża waħda fiha 200 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Solvent: sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

Borża waħda fiha 200 mg thiotepa u 200 mL solvent

Borża waħda

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal gol-vini wara r-rikostituzzjoni.

Attiva s-sigill u hallat it-trab u s-solvent bil-galbu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu għal aktar istruzzjonijiet u d-doża rakkomandata.

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku.

### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara l-attivazzjoni tal-borża u rikostituzzjoni: Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.  
Żomm il-borża fl-ġhata tal-aluminju sabiex tipproteġi mill-attivazzjoni.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/10/622/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**Tikketta tal-borża ta' ġewwa**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPADINA 200 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni  
thiotepa

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Borża waħda fiha 200 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Solvent: sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

Borża waħda fiha 200 mg thiotepa u 200 mL solvent

Borża waħda

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni.

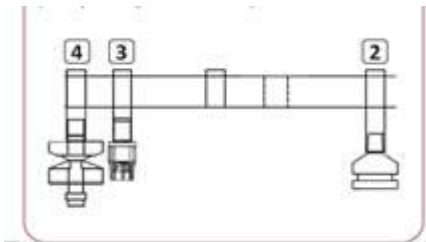
Attiva s-sigill u hallat it-trab u s-solvent bil-galbu.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu għal aktar istruzzjonijiet u d-doża rakkomandata.

2 – Blind Port (QATT tuża dan il-port)

3 – Port Luer (Għall-aġġustament tad-doża u l-infużjoni tal-medikazzjoni)

4 – Port Twist off (Għall-infużjoni tal-medikazzjoni)



### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara l-attivazzjoni tal-borża u rikostituzzjoni: Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.  
Żomm il-borża fl-ġhata tal-aluminju sabiex tiproteġi mill-attivazzjoni.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/622/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kartuna ta' barra**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPADINA 400 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni thiotepa

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Borża waħda fiha 400 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Solvent: sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

Borża waħda fiha 400 mg thiotepa u 400 mL solvent

Borża waħda

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni.

Attiva s-sigill u hallat it-trab u s-solvent bil-galbu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu għal aktar istruzzjonijiet u d-doża rakkomandata.

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku.

### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara l-attivazzjoni tal-borża u rikostituzzjoni: Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

### **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.



Żomm il-borża fl-ġhata tal-aluminju sabiex tipproteġi mill-attivazzjoni.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/622/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

TEPADINA 400 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**Ghata tal-aluminju**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPADINA 400 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni  
thiotepa

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Borża waħda fiha 400 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Solvent: sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

Borża waħda fiha 400 mg thiotepa u 400 mL solvent

Borża waħda

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal gol-vini wara r-rikostituzzjoni.

Attiva s-sigill u hallat it-trab u s-solvent bil-galbu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu għal aktar istruzzjonijiet u d-doża rakkomandata.

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku.

### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara l-attivazzjoni tal-borża u rikostituzzjoni: Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.  
Żomm il-borża fl-ġhata tal-aluminju sabiex tipproteġi mill-attivazzjoni.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/10/622/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**Tikketta tal-borża ta' ġewwa**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TEPADINA 400 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni  
thiotepa

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Borża waħda fiha 400 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Solvent: sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

Borża waħda fiha 400 mg thiotepa u 400 mL solvent

Borża waħda

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni.

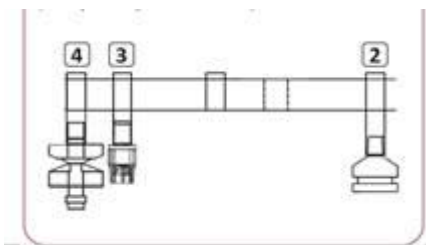
Attiva s-sigill u hallat it-trab u s-solvent bil-galbu.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu għal aktar istruzzjonijiet u d-doża rakkomandata.

2 – Blind Port (QATT tuża dan il-port)

3 – Port Luer (Għall-aġġustament tad-doża u l-infużjoni tal-medikazzjoni)

4 – Port Twist off (Għall-infużjoni tal-medikazzjoni)



### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara l-attivazzjoni tal-borża u rikostituzzjoni: Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.  
Żomm il-borża fl-ġhata tal-aluminju sabiex tiproteġi mill-attivazzjoni.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/622/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### TEPADINA 15 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni thiotepa

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu TEPADINA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TEPADINA
3. Kif għandek tuża TEPADINA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen TEPADINA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu TEPADINA u għalxiex jintuża

TEPADINA fih is-sustanza attiva thiotepa, li tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha sustanzi alkilanti.

TEPADINA jintuża biex jipprepara pazjenti għal trapjant tal-mudullun. Huwa jaħdem billi jeqred iċ-ċelloli tal-mudullun. Dan jippermetti t-trapjant ta' ċelloli ġodda tal-mudullun (ċelluli proġenituri ematopoitiċi), li min-naħa tagħhom jippermettu lill-ġisem jipproduċi ċelloli tad-demmm b'saħħithom. TEPADINA jista' jintuża f'persuni adulti u fit-tfal u adolexxenti.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TEPADINA

##### Tużax TEPADINA

- jekk int allergiku għal thiotepa,
- jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila,
- jekk qieghda tredda',
- jekk qed tiehu tilqim kontra d-deni l-isfar, tilqim b'virus haj u bil-batterja.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek:

- problemi fil-fwied jew fil-kliewi,
- problemi fil-qalb jew fil-pulmuni,
- aċċessjonijiet/attakki tal-qamar (epilessija) jew batejt minnhom fil-passat (jekk ġejt ittrattat b'phenytoin jew fosphenytoin).

Minhabba li TEPADINA jeqred liċ-ċelluli tal-mudullun li huma responsabbli biex jipproduċu ċ-ċelluli tad-demmm, se jsiru testijiet regolari tad-demmm matul il-kura biex jiċċekkjaw l-għadd tad-demmm tiegħek.

Sabiex tipprevjeni u timmaniġġja l-infezzjonijiet, se tingħata medicini kontra l-infezzjonijiet.

TEPADINA jista' jikkaguna tip ieħor ta' kanċer fil-ġejjieni. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek dan ir-riskju.



### **Mediċini oħra u TEPADINA**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila qabel ma tiegħu TEPADINA. M'għandekx tuża TEPADINA waqt it-tqala.

Kemm in-nisa kif ukoll l-irġiel li jkunu qegħdin jużaw TEPADINA għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-trattament. L-irġiel m'għandhomx inisslu tfal waqt it-trattament b'TEPADINA u matul is-sena ta' wara l-waqfien tat-trattament.

Mhux magħruf jekk dan il-prodott mediċinali johroġx fil-halib tas-sider. Bħala miżura ta' prekawzjoni, in-nisa m'għandhomx iredgħu waqt it-trattament b'TEPADINA.

TEPADINA jista' jindebolixxi l-fertilità tal-irġiel u tan-nisa. Il-pazjenti rġiel għandhom ifittxu preservazzjoni tal-isperma qabel ma tinbeda t-terapija.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Huwa probabbli li ċerti reazzjonijiet avversi ta' thiotepa bħal sturdament, uġiġ ta' ras u vista m'cajpra jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Jekk inti affettwat(a), issuqx u thaddimx magni.

## **3. Kif għandek tuża TEPADINA**

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża skont is-superfiċje jew il-piż tal-ġisem u l-marda tiegħek.

### **Kif jingħata TEPADINA**

TEPADINA jingħata minn professjonist mediku kkwalifikat, bħala infużjoni għal ġol-vini (dripp ġo vina) wara d-diluzzjoni tal-kunġett individwali. Kull infużjoni ddum 2-4 sigħat.

### **Frekwenza tal-ġhoti**

Inti se tingħata l-infużjonijiet tiegħek kull 12 jew 24 siegħa. It-tul tat-trattament jista' jidur sa 5 ijiem. Il-frekwenza tal-ġhoti u t-tul tat-trattament jiddependu fuq il-marda tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, TEPADINA jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

L-izjed effetti serji tat-terapija b'TEPADINA jew tal-proċedura tat-trapjant jistgħu jinkludu

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demem li jiċċirkolaw (effett maħsub tal-mediċina sabiex tippreparak għall-infużjoni tat-trapjant tiegħek)
- infezzjoni
- disturb fil-fwied fosthom sadd ta' vina fil-fwied
- iċ-ċelloli trapjantati jattakkaw il-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
- kumplikazzjonijiet tan-nifs

It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-għadd ta' ċelloli fid-demem tiegħek u l-enzimi tal-fwied sabiex jirriveva u jimmaniġġja dawn l-avvenimenti.

L-effetti sekondarji ta' TEPADINA jistgħu jseħħu b'ċerti frekwenzi, li huma definiti kif ġej:

### **Effetti sekundarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)**

- suxxettibilità akbar għall-infezzjonijiet
- stat ta' infjammazzjoni mal-ġisem kollu (sepsis)
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demem, plejtlits u ċelloli ħomor tad-demem (anemija)
- iċ-ċelloli trapjantati jattakkaw il-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
- sturdament, uġiġh ta' ras, vista mċajpra
- treġħid mhux ikkontrollat tal-ġisem (konvulzjoni)
- sensazzjoni ta' tmemnim, tingiż jew tirziħ (parastezija)
- telf parzjali tal-moviment
- waqfien tal-qalb
- dardir, rimettar, dijarea
- infjammazzjoni fil-mukoża tal-ħalq (mukożite)
- irritazzjoni fl-istonku, gerżuma, imsaren
- infjammazzjoni fil-musrana l-ħoxna
- anoreksja, tnaqqis fl-aptit
- livell għoli ta' zokkor fid-demem
- raxx, ħakk, twaqqiġh tal-ġilda
- disturb fil-kulur tal-ġilda (thawwadx mas-suffejra - ara aktar 'l isfel)
- ħmura fil-ġilda (eritema)
- twaqqiġh tax-xagħar
- uġiġh fid-dahar u addominali, uġiġh
- uġiġh fil-muskoli u l-ġogi
- attività elettrika mhux normali fil-qalb (aritmija)
- infjammazzjoni fit-tessut tal-pulmun
- tkabbir tal-fwied
- tibdil fil-funzjoni tal-organi
- sadd ta' vina fil-fwied (mard okklużiv tal-vini, VOD)
- sfura fil-ġilda u fl-għajnejn (suffejra)
- indeboliment fis-smiġh
- ostruzzjoni limfatika
- pressjoni tad-demem għolja
- zieda fl-enzimi tal-fwied, renali u diġestivi
- elettroliti abnormali fid-demem
- zieda fil-piż
- deni, dghufija ġenerali, kesha
- fsada (emorraġija)
- fsada mill-immieħer
- nefha ġenerali minħabba żamma tal-fluwidu (edema)
- uġiġh jew infjammazzjoni fil-post tal-injezzjoni
- infezzjoni fl-għajnejn (konguntivite)
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tal-isperma
- fsada mill-vaġina
- nuqqas ta' perjodu mestrwali (amenorreja)
- telf tal-memorja
- dewmien fiż-żieda tal-piż u tat-tul
- disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina
- produzzjoni inqas milli suppost ta' testosteron
- produzzjoni insuffiċjenti ta' ormon tat-tirojde
- attività defiċjenti tal-glandola pitwitarja
- stat konfużjonali

### **Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

- ansjetà, konfużjoni
- tqabbiz abnormali 'l barra ta' waħda mill-arterji fil-moħħ (anewriżma ġol-kranju)
- livell għoli ta' kreatinina
- reazzjonijiet allergiċi
- okkluzjoni ta' vina jew arterja (emboliżmu)
- disturb fir-ritmu tal-qalb
- inabilità tal-qalb
- inabilità kardjovaskulari
- nuqqas ta' ossiġnu
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmuni (edema pulmonari)
- fsada mill-pulmuni
- waqfien tan-nifs
- demm fl-awrina (ematurja) u insuffiċjenza renali moderata
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- uġiġħ ħafif meta taġġmel l-awrina u tnaqqis fl-ammont ta' awrina (diżurja u oligurja)
- zieda fl-ammont ta' komponenti ta' nitroġenu fin-nixxieġha tad-demm (zieda fil-BUN)
- katarretti
- inabilità tal-fwied
- emorraġija mill-moħħ
- sogħla
- stitikezza u stonku mhawwad
- ostruzzjoni tal-imsaren
- perforazzjoni tal-istonku
- tibdil fit-ton tal-muskoli
- nuqqas kbir ta' koordinazzjoni fil-movimenti tal-muskoli
- tbengil minħabba għadd baxx ta' plejtlits
- sintomi tal-menopawsa
- kanċer (tieni tumuri malinni primarji)
- funzjoni tal-moħħ mhux normali
- infertilità fl-irġiel u fin-nisa

### **Effetti sekundarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)**

- infjammazzjoni u tqaxxir tal-ġilda (psorjasi eritrodermika)
- thewedin, nervożiżmu, alluċinazzjoni, aġitazzjoni
- ulċera gastro-intestinali
- infjammazzjoni fit-tessut muskulari tal-qalb (mijokardite)
- kundizzjoni mhux normali tal-qalb (kardjomijopatija)

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

- zieda fil-pressjoni tad-demm fl-arterji (vini tad-demm) tal-pulmun (pressjoni għolja arterjali pulmonari)
- ħsara severa tal-ġilda (eż. leżjonijiet severi, infafet, eċċ.) li potenzjalment tinvolvi l-wiċċ kollu tal-ġisem li tista' tkun ukoll ta' theddida għall-ħajja
- ħsara lil komponent tal-moħħ (dik li tissejjaħ materja bajda) li tista' anki tkun ta' theddida għall-ħajja (lewkoencefalopatija).

### **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen TEPADINA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax TEPADINA wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C).  
Tagħmlux fil-friza.

Wara rikostituzzjoni, il-prodott huwa stabbli għal 8 sigħat meta jinħażen f' temperatura ta' 2°C -8°C.

Wara diluzzjoni, il-prodott huwa stabbli għal 24 siegħa meta jinħażen f' temperatura ta' 2°C -8°C u għal 4 sigħat meta jinżamm f' temperatura ta' 25°C. Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih TEPADINA

- Is-sustanza attiva hi thiotepa. Kunjett wiehed fih 15 mg thiotepa. Wara rikostituzzjoni, kull 1 mL ikun fih 10 mg thiotepa (10 mg/mL).
- TEPADINA ma fihx sustanzi oħra.

### Kif jidher TEPADINA u l-kontenuti tal-pakkett

TEPADINA huwa trab kristallin abjad li jiġi f' kunjett tal-ħgieg li fih 15-il mg thiotepa. Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

#### България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 533 39 500

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss.

## GWIDA GHALL-PREPARAZZJONI

### TEPADINA 15 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

Thiotepa

Aqra din il-gwida qabel ma tipprepara u tagħti TEPADINA.

#### 1. PREŻENTAZZJONI

TEPADINA jiġi bħala 15-il mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

TEPADINA għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel ma jinghata.

#### 2. PREKAWZJONJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI U GħAL IMMANIĠĠAR IEHOR

##### Ġenerali

Għandhom jiġu kkunsidrati l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi korrett ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer. Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jehtiegu l-adeżjoni sħiħa ma' metodi asettici, preferibbilment billi jintuza *vertical laminar flow safety hood*.

Bħalma jsir għal komposti ċitotossici oħra, wiehed irid joqgħod attent meta jimmaniġġa u jipprepara s-soluzzjonijiet ta' TEPADINA sabiex jevita l-kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-membrani mukużi. Jistgħu jsehħu reazzjonijiet lokali assoċjali mal-esponiment aċċidentali għal thiotepa. Fil-fatt, huwa rakkomandat l-użu tal-ingwanti fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa aċċidentalment tmiss mal-ġilda, din trid tinhasel immedjatament bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa aċċidentalment tiġi f'kuntatt ma' membrani mukużi, dawn iridu jitlaħalhu sewwa bl-ilma.

##### Kalkulazzjoni tad-doża ta' TEPADINA

TEPADINA jinghata f'doži differenti flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra lill-pazjenti qabel trapjant konvenzjonali ta' ċelluli proġenituri ematopoitiċi (HPCT) għal mard tad-demem jew tumuri solidi.

Il-pożoloġija ta' TEPADINA hija rrapportata, f'pazjenti adulti u pedjatriċi, skont it-tip ta' HPCT (awtologu jew alloġeneiku) u l-marda.

##### Il-pożoloġija fl-adulti

##### *HPCT AWTOLOGU*

##### **Mard tad-demem**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demem tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8.10 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljuum mogħtija minn 2 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament sħiħ ta' kundizzjonament.

##### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8.10 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 2 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament sħiħ ta' kundizzjonament.

##### LIMFOMA TAS-SISTEMA NERVUŻA ĊENTRALI (CNS)

Id-doża rakkomandata hija 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal jumejn wara xulxin qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (4.05 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### **Tumuri solidi**

Id-doża rakkomandata fit-tumuri solidi tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.24 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 2 sa 5 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### KANĊER TAS-SIDER

Id-doża rakkomandata tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.24 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 3 sa 5 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 3 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### KANĊER TAL-OVARJU

Id-doża rakkomandata hija 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija f'jumejn wara xulxin qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 500 mg/m<sup>2</sup> (13.51 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI TAĊ-CELLOLI ĠERMINALI

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (4.05 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### *HPCT ALLOĠENEIKU*

### **Mard tad-demmm**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demmm tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (13 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 1 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeniku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata f'limfoma hija 370 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum qabel HPCT, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu sħiħ ta' kundizzjonament.

### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata hija 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (13 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn jum sa jumejn wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TALASSIMJA

Id-doża rakkomandata hija 370 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### Il-pożoloġija f'pazienti pedjatriċi

#### *HPCT AWTOLOGU*

#### **Tumuri solidi**

Id-doża rakkomandata f'tumuri solidi tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6 mg/kg/ġurnata) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (14 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 2 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

#### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (14 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

#### *HPCT ALLOĠENEIKU*

#### **Mard tad-demmm**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demmm tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 1 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata hija 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TALASSIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 200 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### ĊITOPENIJA REFRATTORJA

Id-doża rakkomandata hija 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### MARD ĠENETIKU

Id-doża rakkomandata hija 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal jumejn wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.



### ANEMIJA SICKLE CELL

Id-doża rakkomandata hija 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### Rikostituzzjoni

TEPADINA għandu jiġi rikostitwit b'1.5 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Billi tuża siringa b'labra mwahħla, iġbed b'mod asettiku 1.5 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Injetta l-kontenut tas-siringa fil-kunjett minn ġot-tapp tal-lastku.

Nehħi s-siringa u l-labra u hallat manwalment permezz ta' qlib ripetut.

Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet ċari mingħajr lewn, mingħajr l-ebda materjal partikulat.

Soluzzjonijiet rikostitwiti kultant jistgħu juru opalexzenza, dawn is-soluzzjonijiet xorta waħda jistgħu jingħataw.

### Aktar diluzzjoni fil-borża tal-infużjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita hija ipotonika u għandha tiġi dilwita ulterjorment qabel tingħata, b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 500 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride (1 000 mL kemm-il darba d-doża hi oġhla minn 500 mg) jew b'volum xieraq ta' 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ta' sodium chloride għall-injezzjoni sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' TEPADINA ta' bejn 0.5 u 1 mg/mL.

### L-ġhoti

Is-soluzzjoni għal infużjoni TEPADINA għandha tiġi spezzjonata viżwalment għall-materjal partikulat qabel ma tingħata. Is-soluzzjonijiet li jkun fihom preċipitat għandhom jitwarbu.

Is-soluzzjoni għal infużjoni għandha tingħata lill-pazjenti billi jintuża sett tal-infużjoni mghammar b'filter in-line ta' 0.2 µm. Il-filtragg ma jbidilx il-qawwa tas-soluzzjoni.

TEPADINA għandu jingħata b'mod asettiku bħala infużjoni ta' 2-4 sigħat fit-temperatura tal-kamra (madwar 25°C) u kundizzjonijiet tad-dawl normali.

Qabel u wara kull infużjoni, il-linja ta' ġol-kateter għandha titlaħlaħ b'madwar 5 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni.

### Rimi

TEPADINA għandu jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### TEPADINA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni thiotepa

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu TEPADINA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TEPADINA
3. Kif għandek tuża TEPADINA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen TEPADINA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu TEPADINA u għalxiex jintuża**

TEPADINA fih is-sustanza attiva thiotepa, li tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha sustanzi alkilanti.

TEPADINA jintuża biex jipprepara pazjenti għal trapjant tal-mudullun. Huwa jaħdem billi jeqred iċ-ċelloli tal-mudullun. Dan jippermetti t-trapjant ta' ċelloli ġodda tal-mudullun (ċelluli **proġenituri** ematopoitiċi), li min-naħa tagħhom jippermettu lill-ġisem jipproduċi ċelloli tad-demmi b'saħħithom. TEPADINA jista' jintuża f'persuni adulti u fit-tfal u adolexxenti.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TEPADINA**

##### **Tużax TEPADINA**

- jekk int allergiku għal thiotepa,
- jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila,
- jekk qieghda tredda',
- jekk qed tiehu tilqim kontra d-deni l-isfar, tilqim b'virus haj u bil-batterja.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek:

- problemi fil-fwied jew fil-kliewi,
- problemi fil-qalb jew fil-pulmuni,
- aċċessjonijiet/attakki tal-qamar (epilessija) jew batejt minnhom fil-passat (jekk ġejt ittrattat b'phenytoin jew fosphenytoin).

Minhabba li TEPADINA jeqred liċ-ċelluli tal-mudullun li huma responsabbli biex jipproduċu ċ-ċelluli tad-demmi, se jsiru testijiet regolari tad-demmi matul il-kura biex jiċċekkjaw l-għadd tad-demmi tiegħek.

Sabiex tipprevjeni u timmaniġġja l-infezzjonijiet, se tingħata medicini kontra l-infezzjonijiet.

TEPADINA jista' jikkawża tip ieħor ta' kanċer fil-ġejjieni. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek dan ir-riskju.

### **Mediċini ohra u TEPADINA**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieġu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

### **Tqala u treddiġh**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila qabel ma tieġu TEPADINA. M'għandekx tuża TEPADINA waqt it-tqala.

Kemm in-nisa kif ukoll l-irġiel li jkunu qegħdin jużaw TEPADINA għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-trattament. L-irġiel m'għandhomxx inisslu tfal waqt it-trattament b'TEPADINA u matul is-sena ta' wara l-waqfien tat-trattament.

Mhux magħruf jekk dan il-prodott mediċinali johroġx fil-ħalib tas-sider. Bħala miżura ta' prekawzjoni, in-nisa m'għandhomx iredġhu waqt it-trattament b'TEPADINA.

TEPADINA jista' jindebolixxi l-fertilità tal-irġiel u tan-nisa. Il-pazjenti rġiel għandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni tal-isperma qabel ma tinbeda t-terapija.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Huwa probabbli li ċerti reazzjonijiet avversi ta' thiotepa bħal sturdament, uġiġh ta' ras u vista m'cajpra jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Jekk inti affettwat(a), issuqx u thaddimx magni.

## **3. Kif għandek tuża TEPADINA**

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża skont is-superfiċje jew il-piż tal-ġisem u l-marda tiegħek.

### **Kif jingħata TEPADINA**

TEPADINA jingħata minn professjonist mediku kkwalifikat, bħala infużjoni għal ġol-vini (dripp ġo vina) wara d-diluzzjoni tal-kunġett individwali. Kull infużjoni ddum 2-4 sigħat.

### **Frekwenza tal-ġhoti**

Inti se tingħata l-infużjonijiet tiegħek kull 12 jew 24 siegħa. It-tul tat-trattament jista' jidur sa 5 ijiem. Il-frekwenza tal-ġhoti u t-tul tat-trattament jiddependu fuq il-marda tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina ohra, TEPADINA jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

L-iżjed effetti serji tat-terapija b'TEPADINA jew tal-proċedura tat-trapjant jistgħu jinkludu

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demem li jiċċirkolaw (effett maħsub tal-mediċina sabiex tippreparak għall-infużjoni tat-trapjant tiegħek)
- infezzjoni
- disturbi fil-fwied fosthom sadd ta' vina fil-fwied
- iċ-ċelloli trapjantati jattakkaw il-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
- kumplikazzjonijiet tan-nifs

It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-għadd ta' ċelloli fid-demem tiegħek u l-enzimi tal-fwied sabiex jirriveva u jimmaniġġja dawn l-avvenimenti.

L-effetti sekondarji ta' TEPADINA jistgħu jseħħu b'ċerti frekwenzi, li huma definiti kif ġej:

### **Effetti sekundarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)**

- suxxettibilità akbar għall-infezzjonijiet
- stat ta' infjammazzjoni mal-ġisem kollu (sepsis)
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demem, plejtlits u ċelloli ħomor tad-demem (anemija)
- iċ-ċelloli trapjantati jattakkaw il-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
- sturdament, uġiġh ta' ras, vista mċajpra
- treġħid mhux ikkontrollat tal-ġisem (konvulzjoni)
- sensazzjoni ta' tmemnim, tingiż jew tirziħ (parastezija)
- telf parzjali tal-moviment
- waqfien tal-qalb
- dardir, rimettar, dijarea
- infjammazzjoni fil-mukoża tal-ħalq (mukożite)
- irritazzjoni fl-istonku, gerżuma, imsaren
- infjammazzjoni fil-musrana l-ħoxna
- anoreksja, tnaqqis fl-aptit
- livell għoli ta' zokkor fid-demem
- raxx, ħakk, twaqqiġh tal-ġilda
- disturb fil-kulur tal-ġilda (thawwadx mas-suffejra - ara aktar 'l isfel)
- ħmura fil-ġilda (eritema)
- twaqqiġh tax-xagħar
- uġiġh fid-dahar u addominali, uġiġh
- uġiġh fil-muskoli u l-ġogi
- attività elettrika mhux normali fil-qalb (arritmija)
- infjammazzjoni fit-tessut tal-pulmun
- tkabbir tal-fwied
- tibdil fil-funzjoni tal-organi
- sadd ta' vina fil-fwied (mard okkluziv tal-vini, VOD)
- sfura fil-ġilda u fl-għajnejn (suffejra)
- indeboliment fis-smiġh
- ostruzzjoni limfatika
- pressjoni tad-demem għolja
- zieda fl-enzimi tal-fwied, renali u diġestivi
- elettroliti abnormali fid-demem
- zieda fil-piż
- deni, dghufija ġenerali, kesha
- fsada (emorraġija)
- fsada mill-immnieħer
- nefha ġenerali minħabba żamma tal-fluwidu (edema)
- uġiġh jew infjammazzjoni fil-post tal-injezzjoni
- infezzjoni fl-għajnejn (konguntivite)
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tal-isperma
- fsada mill-vaġina
- nuqqas ta' perjodu mestrwali (amenorreja)
- telf tal-memorja
- dewmien fiż-żieda tal-piż u tat-tul
- disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina
- produzzjoni inqas milli suppost ta' testosteron
- produzzjoni insuffiċjenti ta' ormon tat-tirojde
- attività defiċjenti tal-glandola pitwitarja
- stat konfużjonali

### **Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

- ansjetà, konfużjoni
- tqabbiz abnormali 'l barra ta' waħda mill-arterji fil-moħħ (anewriżma ġol-kranju)
- livell għoli ta' kreatinina
- reazzjonijiet allergiċi
- okklużjoni ta' vina jew arterja (emboliżmu)
- disturb fir-ritmu tal-qalb
- inabilità tal-qalb
- inabilità kardjovaskulari
- nuqqas ta' ossiġnu
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmuni (edema pulmonari)
- fsada mill-pulmuni
- waqfien tan-nifs
- demm fl-awrina (ematurja) u insuffiċjenza renali moderata
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- uġiġħ hafif meta tagħmel l-awrina u tnaqqis fl-ammont ta' awrina (diżurja u oligurja)
- zieda fl-ammont ta' komponenti ta' nitroġenu fin-nixxieġha tad-demm (zieda fil-BUN)
- katarretti
- inabilità tal-fwied
- emorragija mill-moħħ
- sogħla
- stitikezza u stonku mhawwad
- ostruzzjoni tal-imsaren
- perforazzjoni tal-istonku
- tibdil fit-ton tal-muskoli
- nuqqas kbir ta' koordinazzjoni fil-movimenti tal-muskoli
- tbenġil minħabba għadd baxx ta' plejtlits
- sintomi tal-menopawsa
- kanċer (tieni tumuri malinni primarji)
- funzjoni tal-moħħ mhux normali
- infertilità fl-irġiel u fin-nisa

### **Effetti sekundarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)**

- infjammazzjoni u tqaxxir tal-ġilda (psorjasi eritrodermika)
- thewġin, nervożiżmu, alluċinazzjoni, aġitazzjoni
- ulċera gastro-intestinali
- infjammazzjoni fit-tessut muskulari tal-qalb (mijokardite)
- kundizzjoni mhux normali tal-qalb (kardjomijopatija)

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

- zieda fil-pressjoni tad-demm fl-arterji (vini tad-demm) tal-pulmun (pressjoni għolja arterjali pulmonari)
- ħsara severa tal-ġilda (eż. leżjonijiet severi, infafet, eċċ.) li potenzjalment tinvolvi l-wiċċ kollu tal-ġisem li tista' tkun ukoll ta' theddida għall-ħajja
- ħsara lil komponent tal-moħħ (dik li tissejjaħ materja bajda) li tista' anki tkun ta' theddida għall-ħajja (lewkoenċefalopatija).

### **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen TEPADINA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax TEPADINA wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C).  
Tagħmlux fil-friza.

Wara rikostituzzjoni, il-prodott huwa stabbli għal 8 sigħat meta jinħażen f' temperatura ta' 2°C -8°C.

Wara diluzzjoni, il-prodott huwa stabbli għal 24 siegħa meta jinħażen f' temperatura ta' 2°C -8°C u għal 4 sigħat meta jinżamm f' temperatura ta' 25°C. Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih TEPADINA

- Is-sustanza attiva hi thiotepa. Kunjett wiehed fih 100 mg thiotepa. Wara rikostituzzjoni, kull 1 mL ikun fih 10 mg thiotepa (10 mg/mL).
- TEPADINA ma fihx sustanzi oħra.

### Kif jidher TEPADINA u l-kontenuti tal-pakkett

TEPADINA huwa trab kristallin abjad li jiġi f' kunjett tal-ħgieg li fih 100 mg thiotepa. Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

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

#### 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

#### Lietuva

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### 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

**Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

**Eesti**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni** Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss.

## GWIDA GHALL-PREPARAZZJONI

### TEPADINA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

Thiotepa

Aqra din il-gwida qabel ma tipprepara u tagħti TEPADINA.

#### 1. PREŻENTAZZJONI

TEPADINA jiġi bħala 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

TEPADINA għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel ma jinghata.

#### 2. PREKAWZJONJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI U GHAL IMMANIĠĠAR IEHOR

##### Ġenerali

Għandhom jiġu kkunsidrati l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi korrett ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer. Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jehtieġu l-adeżjoni sħiħa ma' metodi asettici, preferibbilment billi jintuza *vertical laminar flow safety hood*.

Bħalma jsir għal komposti ċitotossiċi oħra, wiehed irid joqgħod attent meta jimmaniġġa u jipprepara s-soluzzjonijiet ta' TEPADINA sabiex jevita l-kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-membrani mukużi. Jistgħu jseħħu reazzjonijiet lokali assoċjali mal-esponiment aċċidentali għal thiotepa. Fil-fatt, huwa rakkomandat l-użu tal-ingwanti fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa aċċidentalment tmiss mal-ġilda, din trid tinhasel immedjatament bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa aċċidentalment tiġi f'kuntatt ma' membrani mukużi, dawn iridu jitlaħalhu sewwa bl-ilma.

##### Kalkulazzjoni tad-doża ta' TEPADINA

TEPADINA jinghata f'dożi differenti flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra lill-pazjenti qabel trapjant konvenzjonali ta' ċelluli **proġenituri** ematopoitiċi (HPCT) għal mard tad-demem jew tumuri solidi.

Il-pożoloġija ta' TEPADINA hija rrapportata, f'pazjenti adulti u pedjatriċi, skont it-tip ta' HPCT (awtologu jew alloġeneiku) u l-marda.

##### Il-pożoloġija fl-adulti

##### *HPCT AWTOLOGU*

##### **Mard tad-demem**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demem tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8.10 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljuum mogħtija minn 2 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament sħiħ ta' kundizzjonament.

##### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8.10 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 2 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament sħiħ ta' kundizzjonament.

##### LIMFOMA TAS-SISTEMA NERVUŻA ĊENTRALI (CNS)

Id-doża rakkomandata hija 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal jumejn wara xulxin qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament sħiħ ta' kundizzjonament.



### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (4.05 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### **Tumuri solidi**

Id-doża rakkomandata fit-tumuri solidi tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.24 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 2 sa 5 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### KANĊER TAS-SIDER

Id-doża rakkomandata tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.24 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 3 sa 5 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 3 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### KANĊER TAL-OVARJU

Id-doża rakkomandata hija 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija f'jumejn wara xulxin qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 500 mg/m<sup>2</sup> (13.51 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI TAĊ-CELLOLI ĠERMINALI

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (4.05 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### *HPCT ALLOĠENEIKU*

### **Mard tad-demmm**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demmm tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (13 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 1 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeniku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata f'limfoma hija 370 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum qabel HPCT, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu sħiħ ta' kundizzjonament.

### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata hija 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), matul il-perjodu tat-ttrattament sħiħ ta' kundizzjonament.

### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (13 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn jum sa jumejn wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TALASSIMJA

Id-doża rakkomandata hija 370 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### Il-pożoloġija f'pazienti pedjatriċi

#### *HPCT AWTOLOGU*

#### **Tumuri solidi**

Id-doża rakkomandata f'tumuri solidi tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6 mg/kg/ġurnata) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (14 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 2 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

#### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (14 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

#### *HPCT ALLOĠENEIKU*

#### **Mard tad-demmm**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demmm tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 1 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata hija 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TALASSIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 200 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### ĊITOPENIJA REFRATTORJA

Id-doża rakkomandata hija 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### MARD ĠENETIKU

Id-doża rakkomandata hija 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal jumejn wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### ANEMIJA SICKLE CELL

Id-doża rakkomandata hija 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### Rikostituzzjoni

TEPADINA għandha tiġi rikostitwita b' 10 mL ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Permezz tal-użu ta' siringa b'labbra, iġbed b'mod aseptiku 10 mL ta' ilm sterili għall-injezzjonijiet.

Injetta l-kontenut tas-siringa fil-kunjett minn ġot-tapp tal-lastku.

Nehhi s-siringa u l-labra u hallat manwalment permezz ta' qlib ripetut.

Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet ċari mingħajr lewn, mingħajr l-ebda materjal partikulat.

Soluzzjonijiet rikostitwiti kultant jistgħu juru opalescenza, dawn is-soluzzjonijiet xorta waħda jistgħu jingħataw.

### Aktar diluzzjoni fil-borża tal-infużjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita hija ipotonika u għandha tiġi dilwita ulterjorment qabel tingħata, b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 500 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride (1 000 mL kemm-il darba d-doża hi oġhla minn 500 mg) jew b'volum xieraq ta' 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ta' sodium chloride għall-injezzjoni sabiex tinkiseb koncentrazzjoni finali ta' TEPADINA ta' bejn 0.5 u 1 mg/mL.

### L-ġhoti

Is-soluzzjoni għal infużjoni TEPADINA għandha tiġi spezzjonata viżwalment għall-materjal partikulat qabel ma tingħata. Is-soluzzjonijiet li jkun fihom preċipitat għandhom jitwarrbu.

Is-soluzzjoni għal infużjoni għandha tingħata lill-pazjenti billi jintuża sett tal-infużjoni mgħammar b'filter in-line ta' 0.2 µm. Il-filtragg ma jbidilx il-qawwa tas-soluzzjoni.

TEPADINA għandu jingħata b'mod aseptiku bħala infużjoni ta' 2-4 sigħat fit-temperatura tal-kamra (madwar 25°C) u kundizzjonijiet tad-dawl normali.

Qabel u wara kull infużjoni, il-linja ta' ġol-kateter għandha titlahlah b'madwar 5 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni.

### Rimi

TEPADINA għandu jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### TEPADINA 200 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni thiotepa

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu TEPADINA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TEPADINA
3. Kif għandek tuża TEPADINA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen TEPADINA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu TEPADINA u għalxiex jintuża

TEPADINA fih is-sustanza attiva thiotepa, li tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha sustanzi alkilanti.

TEPADINA jintuża biex jipprepara pazjenti għal trapjant tal-mudullun. Dan jaħdem billi jeqred iċ-ċelloli tal-mudullun. Dan jippermetti t-trapjant ta' ċelloli ġodda tal-mudullun (ċelluli proġenituri ematopojetici), li min-naħa tagħhom jippermettu lill-ġisem jipproduċi ċelloli tad-demem f'saħħithom. TEPADINA jista' jintuża f'persuni adulti u fit-tfal u l-adolessenti.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TEPADINA

##### Tużax TEPADINA

- jekk int allergiku għal thiotepa,
- jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila,
- jekk qieghda tredda',
- jekk qed tiehu tilqim kontra d-deni l-isfar, tilqim b'virus haj u bil-batterja.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek:

- problemi fil-fwied jew fil-kliewi,
- problemi fil-qalb jew fil-pulmuni,
- aċċessjonijiet/attakki tal-qamar (epilessija) jew batejt minnhom fil-passat (jekk ġejt ittrattat b'phenytoin jew fosphenytoin).

Minhabba li TEPADINA jeqred liċ-ċelluli tal-mudullun li huma responsabbli biex jipproduċu ċ-ċelluli tad-demem, se jsiru testijiet regolari tad-demem matul it-trattament biex jiċċekkjaw l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek.

Sabiex tipprevjeni u timmaniġġja l-infezzjonijiet, se tingħata medicini kontra l-infezzjonijiet.

TEPADINA jista' jikkaġuna tip ieħor ta' kanċer fil-ġejjieni. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek dan ir-riskju.

### **Mediċini oħra u TEPADINA**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila qabel ma tieħu TEPADINA. M'għandekx tuża TEPADINA waqt it-tqala.

Kemm in-nisa kif ukoll l-irġiel li jkunu qegħdin jużaw TEPADINA għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-trattament. L-irġiel m'għandhomxx inisslu tfal waqt it-trattament b'TEPADINA u matul is-sena ta' wara l-waqfien tat-trattament.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina toħroġ fil-halib tas-sider. Bħala miżura ta' prekawzjoni, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt it-trattament b'TEPADINA.

TEPADINA jista' jindebolixxi l-fertilità tal-irġiel u tan-nisa. Il-pazjenti rġiel għandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni tal-isperma qabel ma tinbeda t-terapija.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Huwa probabbli li ċerti reazzjonijiet avversi ta' thiotepa bħal sturdament, uġiġ ta' ras u vista mċajpra jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Jekk inti affettwat(a), issuqx u thaddimx magni.

### **TEPADINA fih sodium**

Din il-mediċina fiha 709 mg (30.8 mmol) sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull borża. Dan huwa ekwivalenti għal 35.5% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

## **3. Kif għandek tuża TEPADINA**

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża skont is-superfiċje jew il-piż tal-ġisem u l-marda tiegħek.

### **Kif jingħata TEPADINA**

TEPADINA jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat, bħala infużjoni għal ġol-vini (dripp ġo vina) wara r-rikostituzzjoni tal-borża individwali. Kull infużjoni ddum 2-4 sigħat.

### **Frekwenza tal-ġhoti**

Inti se tingħata l-infużjonijiet tiegħek kull 12 jew 24 siegħa. It-tul tat-trattament jista' jdum sa 5 ijiem. Il-frekwenza tal-ġhoti u t-tul tat-trattament jiddependu mill-marda tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

- L-iżjed effetti serji tat-terapija b'TEPADINA jew tal-proċedura tat-trapjant jistgħu jinkludu
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demem li jiċċirkolaw (effett maħsub tal-mediċina sabiex tippreparak għall-infużjoni tat-trapjant tiegħek)
  - infezzjoni
  - disturbi fil-fwied fosthom sadd ta' vina fil-fwied
  - iċ-ċelloli trapjantati jattakkaw lill-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
  - kumplikazzjonijiet tan-nifs

It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-ġhadd ta' ċelloli fid-demmm tiegħek u l-enzimi tal-fwied sabiex jirrileva u jimmaniġġja dawn l-avvenimenti.

L-effetti sekondarji ta' TEPADINA jistgħu jseħħu b'ċerti frekwenzi, li huma ddefiniti kif ġej:

**Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)**

- suxxettibilità akbar għall-infezzjonijiet
- stat ta' infjammazzjoni mal-ġisem kollu (sepsis)
- tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelloli bojod tad-demmm, plejtlits u ċelloli ħomor tad-demmm (anemija)
- iċ-ċelloli trapjantati jattakkaw lill-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
- sturdament, uġiġħ ta' ras, vista mċajpra
- tregħid mhux ikkontrollat tal-ġisem (konvulżjoni)
- sensazzjoni ta' tneimm, tingiż jew tirziħ (parasteżija)
- telf parzjali tal-moviment
- waqfien tal-qalb
- dardir, rimettar, dijarea
- infjammazzjoni fil-mukoża tal-ħalq (mukożite)
- irritazzjoni fl-istonku, fil-gerżuma, fl-imsaren
- infjammazzjoni fil-musrana l-ħoxna
- anoreksja, tnaqqis fl-aptit
- livell għoli ta' glucose fid-demmm
- raxx, ħakk, twaqqiġħ tal-ġilda
- disturb fil-kulur tal-ġilda (thawwadx mas-suffejra - ara aktar 'l isfel)
- ħmura fil-ġilda (eritema)
- twaqqiġħ tax-xaġħar
- uġiġħ fid-dahar u addominali, uġiġħ
- uġiġħ fil-muskoli u l-ġogi
- attività elettrika mhux normali fil-qalb (arritmija)
- infjammazzjoni fit-tessut tal-pulmun
- tkabbir tal-fwied
- tibdil fil-funzjoni tal-organi
- sadd ta' vina fil-fwied (mard okklużiv tal-vini, VOD)
- sfurija fil-ġilda u fl-ġħajnejn (suffejra)
- indeboliment fis-smiġħ
- ostruzzjoni limfatika
- pressjoni tad-demmm għolja
- zieda fl-enzimi tal-fwied, renali u diġestivi
- elettroliti anormali fid-demmm
- zieda fil-piż
- deni, dġħufija ġenerali, kesħa
- fsada (emorraġija)
- fsada mill-immieher
- nefħa ġenerali minħabba zamma tal-fluwidu (edema)
- uġiġħ jew infjammazzjoni fil-post tal-injezzjoni
- infezzjoni fl-ġħajnejn (konguntivite)
- tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelloli tal-isperma
- fsada mill-vaġina
- nuqqas ta' perjodu mestrwali (amenorreja)
- telf tal-memorja
- dewmien fiż-zieda tal-piż u tat-tul
- disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina
- produzzjoni inqas milli suppost ta' testosteron
- produzzjoni insuffiċjenti ta' ormon tat-tirojde
- attività defiċjenti tal-glandola pitwitarja
- stat konfużjonali

### **Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

- ansjetà, konfużjoni
- tqabbiz anormali 'l barra ta' wahda mill-arterji fil-mohh (anewriżma ġol-kranju)
- livell għoli ta' kreatinina
- reazzjonijiet allergiċi
- okklużjoni ta' vina jew arterja (emboliżmu)
- disturb fir-ritmu tal-qalb
- inabilità tal-qalb
- inabilità kardjovaskulari
- nuqqas ta' ossiġnu
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmuni (edema pulmonari)
- fsada mill-pulmuni
- waqfien tan-nifs
- demm fl-awrina (ematurja) u insuffiċjenza renali moderata
- infjammazzjoni fil-bużzieqa tal-awrina
- uġiġh hafif meta tagħmel l-awrina u tnaqqis fl-ammont ta' awrina (diżurja u oligurja)
- zieda fl-ammont ta' komponenti ta' nitroġenu fin-nixxieġha tad-demm (zieda fil-BUN)
- katarretti
- inabilità tal-fwied
- emorragija mill-mohh
- sogħla
- stitikezza u stonku mhawwad
- ostruzzjoni tal-imsaren
- perforazzjoni tal-istonku
- tibdil fit-ton tal-muskoli
- nuqqas kbir ta' koordinazzjoni fil-movimenti tal-muskoli
- tbenġil minhabba għadd baxx ta' plejtlits
- sintomi tal-menopawsa
- kanċer (tieni tumuri malinni primarji)
- funzjoni tal-mohh mhux normali
- infertilità fl-irġiel u fin-nisa

### **Effetti sekundarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)**

- infjammazzjoni u tqaxxir tal-ġilda (psorjasi eritrodermika)
- thewġin, nervożiżmu, alluċinazzjoni, aġitazzjoni
- ulċera gastrointestinali
- infjammazzjoni fit-tessut muskulari tal-qalb (mijokardite)
- kundizzjoni mhux normali tal-qalb (kardjomijopatija)

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

- zieda fil-pressjoni tad-demm fl-arterji (vini tad-demm) tal-pulmun (pressjoni għolja arterjali pulmonari)
- ħsara severa tal-ġilda (eż. leżjonijiet severi, infafet, eċċ.) li potenzjalment tinvolvi l-wiċċ kollu tal-ġisem li tista' tkun ukoll ta' theddida għall-ħajja
- ħsara lil komponent tal-mohh (dik li tissejjah materja bajda) li tista' anki tkun ta' theddida għall-ħajja (lewkoenċefalopatija).

### **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħzen TEPADINA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, it-tikketta fuq l-ghata tal-aluminju u l-borża, wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-borża fl-ghata tal-aluminju sabiex tiproteġi mill-attivazzjoni.

Wara l-attivazzjoni u r-rikostituzzjoni tal-borża, il-prodott huwa stabbli għal sa 48 sigħat meta jinħażen f'temperatura ta' 2 °C -8 °C u għal sa 6 sigħat meta jinżamm f'temperatura ta' 25 °C. Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatament.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih TEPADINA

- Is-sustanza attiva hi thiotepa.

Borża waħda fiha 200 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "TEPADINA fih sodium").

### Kif jidher TEPADINA u l-kontenut tal-pakkett

TEPADINA huwa fornut bħala borża b'żewġ kompartimenti li fiha 200 mg thiotepa u 200 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

Wara r-rikostituzzjoni, il-borża jkun fiha soluzzjoni ċara u mingħajr kulur għall-infużjoni.

Kull borża hija ppakkjata f'ghata tal-aluminju.

Kull kartuna fiha borża waħda.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) L-Italja

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

#### **Lietuva**

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

#### **България**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

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

**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**

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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss.

## GWIDA GHALL-PREPARAZZJONI

### TEPADINA 200 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni thiotepa

Aqra din il-gwida qabel ma tipprepara u tagħti TEPADINA.

#### 1. PREŻENTAZZJONI

Borża waħda fiha 200 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

#### 2. POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

##### Kalkulazzjoni tad-doża ta' TEPADINA

TEPADINA jingħata f'doži differenti flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra lill-pazjenti qabel trapjant konvenzjonali ta' ċelluli proġenituri ematopojetiči (HPCT) għal mard tad-demem jew tumuri solidi.

Il-pożoloġija ta' TEPADINA hija rrapportata, f'pazjenti adulti u pedjatriċi, skont it-tip ta' HPCT (awtologu jew alloġeneiku) u l-marda.

Jekk meħtieġ, aġġustament tad-doża ta' TEPADINA jrid isir skont l-applikazzjoni speċifika.

F'każ li d-doża kkalkulata meħtieġa tkun ta' aktar minn 200 mg iżda ta' inqas minn multiplu ta' tagħha, l-utent huwa mitlub iżid il-mg meħtieġa mill-kunjetti ta' TEPADINA bl-użu ta' port iddedikat (port luer) ta' TEPADINA 200 mg. (Pass 5 tal-Istruzzjoni għall-Użu fil-fuljett ta' tagħrif).

F'każ li d-doża kkalkulata meħtieġa tkun ta' inqas minn 200 mg, l-utent huwa mitlub ineħħi l-mg mhux meħtieġa tas-soluzzjoni ta' 1 mg/mL kompletament rikostitwita jew jissettja pompa tal-infużjoni bl-ammont tal-prodott mediċinali li għandu jingħata f'mL.

##### Il-pożoloġija fl-adulti

##### *HPCT AWTOLOGU*

##### **Mard tad-demem**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demem tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8.10 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum mogħtija minn 2 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

##### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8.10 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 2 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

##### LIMFOMA TAS-SISTEMA NERVUŻA ĊENTRALI (CNS)

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal jumejn wara xulxin qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (4.05 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### **Tumuri solidi**

Id-doża rakkomandata fit-tumuri solidi tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.24 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 2 sa 5 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### KANĊER TAS-SIDER

Id-doża rakkomandata tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.24 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 3 sa 5 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 3 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### KANĊER TAL-OVARJU

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija f'jumejn wara xulxin qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 500 mg/m<sup>2</sup> (13.51 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI TAĊ-CELLOLI ĠERMINALI

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (4.05 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### *HPCT ALLOĠENEIKU*

### **Mard tad-demmm**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demmm tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (13 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 1 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata f'limfoma hija ta' 370 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu shiħ ta' kundizzjonament.

### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (13 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn jum sa jumejn wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TALASSIMJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 370 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### Il-pożoloġija f'pazienti pedjatriċi

#### *HPCT AWTOLOGU*

##### **Tumuri solidi**

Id-doża rakkomandata f'tumuri solidi tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6 mg/kg/ġurnata) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (14 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 2 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (14 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

#### *HPCT ALLOĠENEIKU*

##### **Mard tad-demmm**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demmm tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 1 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TALASSIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 200 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### ĊITOPENIJA REFRAKTORJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### MARD ĠENETIKU

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal jumejn wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### ANEMIJA SICKLE CELL

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/gurnata (10 mg/kg/gurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### Attivazzjoni tal-borża u rikostituzzjoni

TEPADINA 200 mg jrid jiġi rikostitwit ma' 200 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Is-soluzzjoni rikostitwita finali tinkiseb wara li jinkiser is-sigill li jista' jinqala' u jithallat il-kontenut (trab u solvent) tal-borża, sakemm it-trab jinħall kompletament.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet mingħajr kulur u mingħajr frak.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe sinjal viżibbli ta' deterjorament.

### L-għoti

Is-soluzzjoni għall-infużjoni TEPADINA għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak qabel ma tingħata. Is-soluzzjonijiet li jkun fihom precipitat għandhom jitwarrbu.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tingħata lill-pazjenti billi jintuża sett tal-infużjoni mgħammar b'filter in-line ta' 0.2 µm. Il-filtraġġ ma jbidilx il-qawwa tas-soluzzjoni.

TEPADINA għandu jingħata b'mod asettiku bħala infużjoni ta' 2-4 sigħat fit-temperatura tal-kamra (madwar 25°C) u kundizzjonijiet tad-dawl normali.

Qabel u wara kull infużjoni, il-linja ta' ġol-kateter għandha titlaħlaħ b'madwar 5 mL ta' soluzzjoni għal injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

## **3. PREKAWZJONJET SPEĊJALI GħAR-RIMI U GħAL IMMANIĠĠAR IEHOR**

### Ġenerali

Għandhom jiġu kkunsidrati l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi korrett ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer. Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jeħtieġu l-adeżjoni sħiħa ma' metodi asettici, preferibbilment billi jintuża *vertical laminar flow safety hood*.

Bħalma jsir għal komposti ċitotossiċi oħra, wieħed irid joqgħod attent meta jimmaniġġa u jipprepara s-soluzzjonijiet ta' TEPADINA sabiex jevita l-kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-membrani mukużi. Jistgħu jseħhu reazzjonijiet lokali assoċjali mal-esponiment aċċidentali għal thiotepa. Fil-fatt, huwa rakkomandat l-użu tal-ingwanti fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa aċċidentalment tmiss mal-ġilda, din trid tinħasel immedjatament bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa aċċidentalment tiġi f'kuntatt ma' membrani mukużi, dawn iridu jitlaħlaħu sewwa bl-ilma.

### Rimi

TEPADINA għandu jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

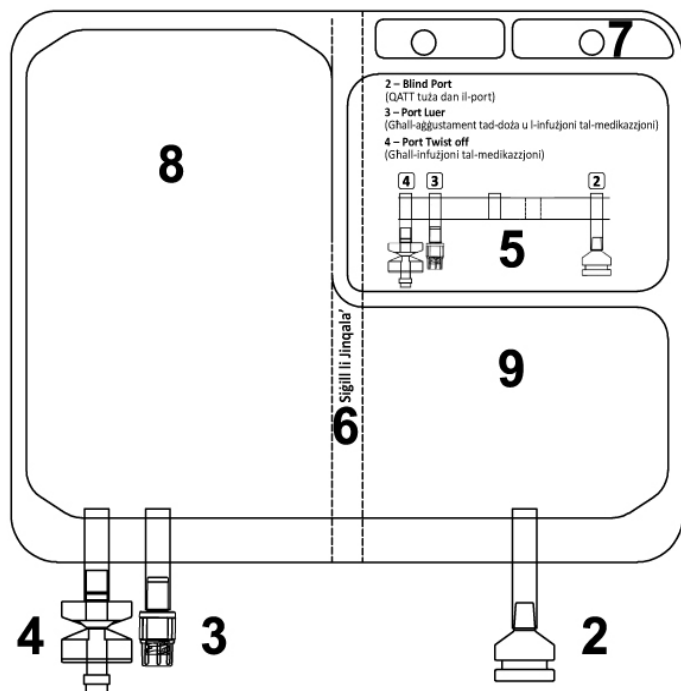
**Figura A**

**1 - Qasma tal-Borża ta' Barra**



**Figura B**

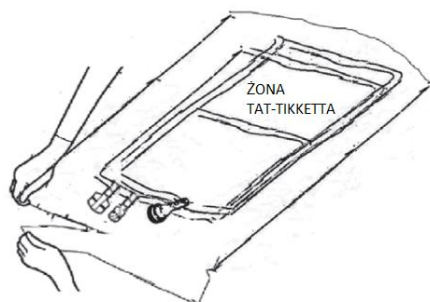
- 2 – Blind Port (QATT tuża dan il-port)**
- 3 – Port Luer**
- 4 – Port Twist off**
- 5 – Żona tat-Tikketta**
- 6 – Siġill li Jinqala' (Trid tkissru biex jattiva)**
- 7 – Toqba (Biex iddendel il-borża)**
- 8 – Kompartiment tas-solvent**
- 9 – Kompartiment tat-trab**



## 1 – NEĦHI L-BORŻA TA' BARRA

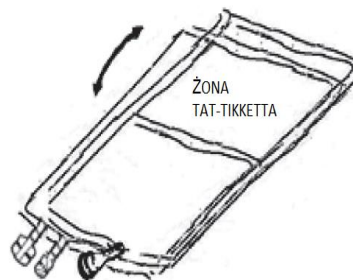
- Poġġi l-borża fuq wiċċ nadif u stabbli qabel ma tiftaħha.
- Aqta' mill-Qasma tal-Borża ta' Barra li tinsab fejn il-ports (**Figura A – punt 1**).
- Lftaħ billi taqta' n-naħat il-qosra biex taċċessa l-borża ta' ġewwa skont il-**Figura C**.

Figura C



- NeĦhi l-borża flessibbli b'żewġ kompartimenti mill-pakkett sekondarju tal-aluminju u ifrex il-borża **Figura D**.

Figura D



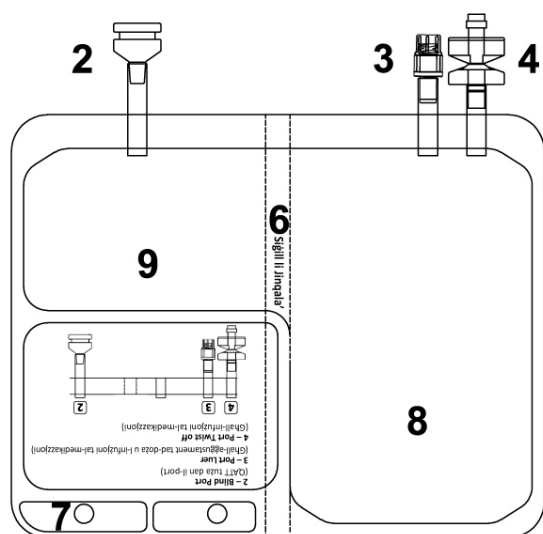
## 2 - ISPEZZJONA L-BORŻA QABEL L-ATTIVAZZJONI.

Poġġi l-borża fuq wiċċ nadif u stabbli bil-kliem iħares 'il fuq u l-ports jipponentaw 'il bogħod minnek, skont il-**Figura E**.

lċekkja li m'hemmx nixxijiet ta' likwidu jew tal-prodott mill-ports ta' konnessjoni **2, 3, 4** u mill-kompartiment **8, 9**.

lċekkja l-integrità tas-sigill li jinqala' **6**, ivverifika l-assenza ta' likwidu fil-kompartiment **9**.

Figura E

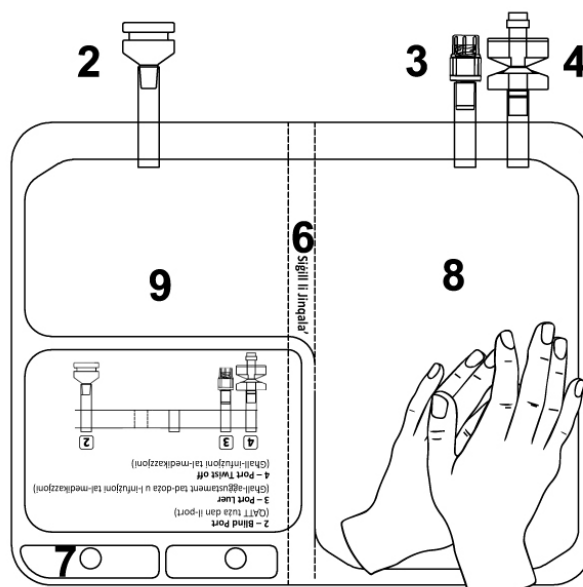


## 3 – ATTIVA L-BORŻA

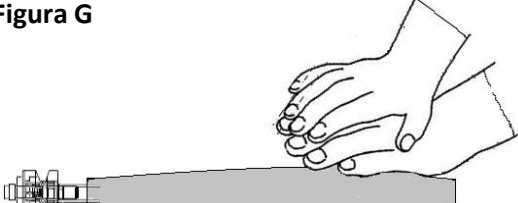
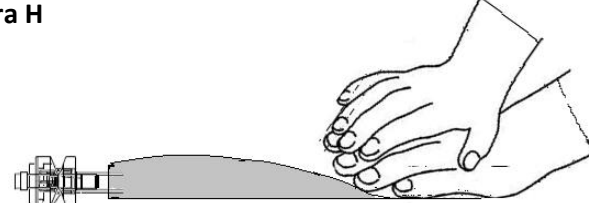

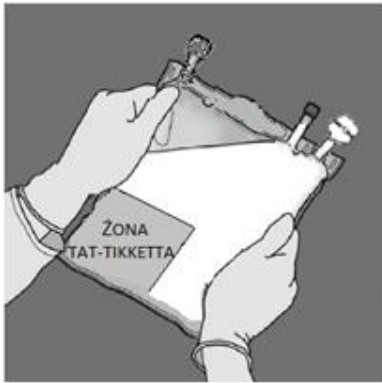
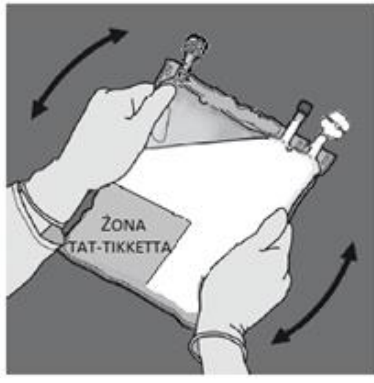
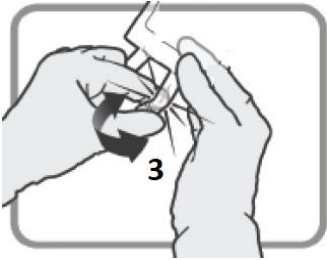
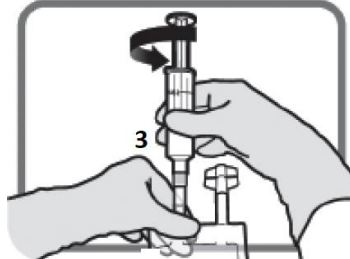
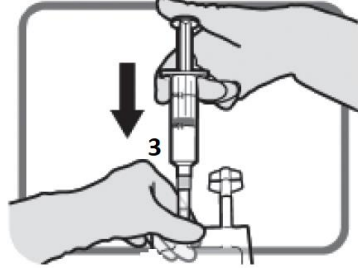
Poġġi id fuq l-oħra, fuq il-parti t'isfel tal-kompartiment **8** (skont il-**Figura F**).

Aghfas sew halli tagħmel pressjoni uniformi sakemm is-sigill li jinqala' **6** jiġi attivat kompletament (dan jista' jieħu sa 5 sekondi ta' pressjoni kontinwa biex jinkiser is-sigill li jinqala' **6**).

Figura F





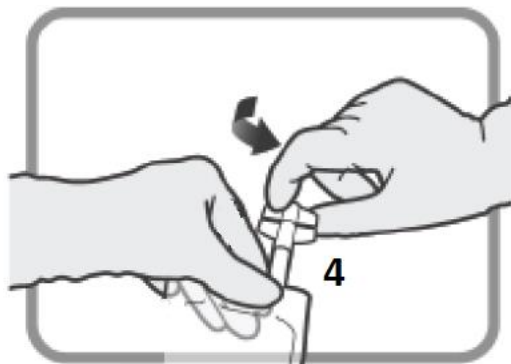
II-BORŻA QABEL L-ATTIVAZZJONI	II-BORŻA WARA L-ATTIVAZZJONI	
<p><b>Figura G</b></p> 	<p><b>Figura H</b></p> 	
<p><b>Tirrumblax u tagħfasx bis-saħħa.</b></p>	<p><b>Figura I</b></p> 	
4 – ISPEZZJONA L-BORŻA BIEX TIKKONFERMA L-ATTIVAZZJONI.		
<p>Iċċekkja li s-sigill li jinjala' <b>6</b> issa huwa kompletament attivat. Il-kompartimenti <b>8</b> u <b>9</b> saru kompartiment wieħed.</p> <p><b>Figura J</b></p> 	<p>Ħallat bil-galbu sakemm il-prodott jinhall kompletament.</p> <p><b>Figura K</b></p> 	
5 – AĠĠUSTAMENT TAD-DOŻA - Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjonijiet 2. “Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata” u 3. “Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor”		
<p>Identifika l-Port Luer <b>3</b> jekk tkun meħtieġa doża ta’ korrezzjoni. Nehhi l-għatu tal-plastik mill-Port Luer.</p> <p><b>Figura L</b></p> 	<p>Qabbad bil-kamin l-apparat luer lock skont il-<b>Figura M</b>. Tużax apparati mhux xierqa mhux luer lock mal-port <b>3</b>.</p> <p><b>Figura M</b></p>  <p>Ara li l-konnessjoni tkun imqabba sew u ssikka.</p>	<p>Agħmel l-aġġustament tad-doża skont is-sezzjonijiet <b>2</b> u <b>3</b>.</p> <p><b>Figura N</b></p>  <p>Xhin tlesti ñoll l-apparat. Poġġi l-għatu tal-plastik fuq il-Port Luer <b>3</b> qabel ma tgħaddi għall-infuzjoni.</p>

**6 – KONNESSJONI - Is-sett tal-infużjoni jista' jiġi konness mal-borża permezz tal-konnettur luer jew tal-konnettur spike.**

**POSSIBILTÀ A – KONNESSJONI SPIKE**

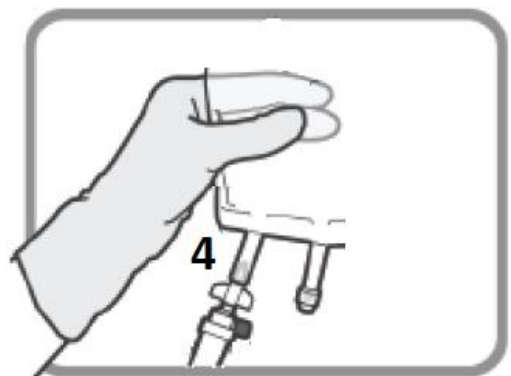
Identifika l-Port Twist off 4 fil-każ ta' sett tal-infużjoni spike.

Dawwar u aqla' l-għatu tal-plastik qabel ma ddaħħal l-ispike.



**Figura O**

Daħħal il-konnettur spike.

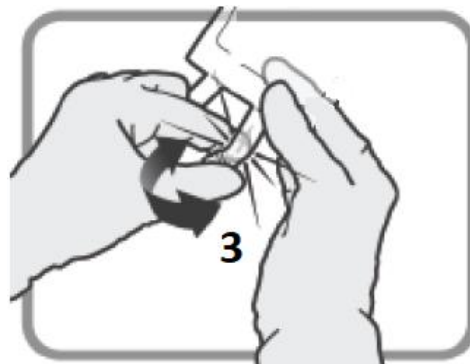


**Figura P**

**POSSIBILTÀ B – KONNESSJONI LUER**

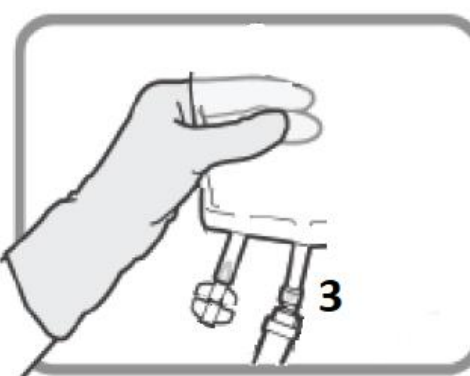
Agħzel il-port tal-għatu luer 3 fil-każ ta' sett tal-infużjoni bil-konnettur luer.

Nehhi l-għatu tal-plastik mill-Port Luer 3 qabel ma tikkonnettja l-konnettur luer.



**Figura Q**

Daħħal il-konnettur luer.



**Figura R**

Ara li l-konnessjoni tkun imqabnda sew u ssikka.

**7. DENDEL IL-BORŻA**

Dendel il-borża mit-toqba 7.

**Figura S**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### TEPADINA 400 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni thiotepa

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

7. X'inhu TEPADINA u għalxiex jintuża
8. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TEPADINA
9. Kif għandek tuża TEPADINA
10. Effetti sekondarji possibbli
11. Kif taħżen TEPADINA
12. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu TEPADINA u għalxiex jintuża

TEPADINA fih is-sustanza attiva thiotepa, li tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha sustanzi alkilanti.

TEPADINA jintuża biex jipprepara pazjenti għal trapjant tal-mudullun. Dan jaħdem billi jeqred iċ-ċelloli tal-mudullun. Dan jippermetti t-trapjant ta' ċelloli ġodda tal-mudullun (ċelluli proġenituri ematopojetici), li min-naħa tagħhom jippermettu lill-ġisem jipproduċi ċelloli tad-demm f'saħħithom. TEPADINA jista' jintuża f'persuni adulti u fit-tfal u l-adolessenti.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TEPADINA

##### Tużax TEPADINA

- jekk int allergiku għal thiotepa,
- jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila,
- jekk qieghda tredda',
- jekk qed tiehu tilqim kontra d-deni l-isfar, tilqim b'virus haj u bil-batterja.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek:

- problemi fil-fwied jew fil-kliewi,
- problemi fil-qalb jew fil-pulmuni,
- aċċessjonijiet/attakki tal-qamar (epilessija) jew batejt minnhom fil-passat (jekk ġejt ittrattat b'phenytoin jew fosphenytoin).

Minhabba li TEPADINA jeqred liċ-ċelluli tal-mudullun li huma responsabbli biex jipproduċu ċ-ċelluli tad-demm, se jsiru testijiet regolari tad-demm matul it-trattament biex jiċċekkjaw l-għadd taċ-ċelloli tad-demm tiegħek.

Sabiex tipprevjeni u timmaniġġja l-infezzjonijiet, se tingħata medicini kontra l-infezzjonijiet.

TEPADINA jista' jikkaġuna tip ieħor ta' kanċer fil-ġejjieni. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek dan ir-riskju.

### **Mediċini oħra u TEPADINA**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila qabel ma tieħu TEPADINA. M'għandekx tuża TEPADINA waqt it-tqala.

Kemm in-nisa kif ukoll l-irġiel li jkunu qegħdin jużaw TEPADINA għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-trattament. L-irġiel m'għandhomxx inisslu tfal waqt it-trattament b'TEPADINA u matul is-sena ta' wara l-waqfien tat-trattament.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina toħroġ fil-halib tas-sider. Bħala miżura ta' prekawzjoni, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt it-trattament b'TEPADINA.

TEPADINA jista' jindebolixxi l-fertilità tal-irġiel u tan-nisa. Il-pazjenti rġiel għandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni tal-isperma qabel ma tinbeda t-terapija.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Huwa probabbli li ċerti reazzjonijiet avversi ta' thiotepa bħal sturdament, uġiġ ta' ras u vista m'cajpra jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Jekk inti affettwat(a), issuqx u thaddimx magni.

### **TEPADINA fih sodium**

Din il-mediċina fiha 1 418 mg (61.6 mmol) sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull borża. Dan huwa ekwivalenti għal 70.9% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

## **3. Kif għandek tuża TEPADINA**

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża skont is-superfiċje jew il-piż tal-ġisem u l-marda tiegħek.

### **Kif jingħata TEPADINA**

TEPADINA jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat, bħala infużjoni għal ġol-vini (dripp ġo vina) wara r-rikostituzzjoni tal-borża individwali. Kull infużjoni ddum 2-4 sigħat.

### **Frekwenza tal-ġhoti**

Inti se tingħata l-infużjonijiet tiegħek kull 12 jew 24 siegħa. It-tul tat-trattament jista' jdum sa 5 ijiem. Il-frekwenza tal-ġhoti u t-tul tat-trattament jiddependu mill-marda tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-iżjed effetti serji tat-terapija b'TEPADINA jew tal-proċedura tat-trapjant jistgħu jinkludu

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demem li jiċċirkolaw (effett maħsub tal-mediċina sabiex tippreparak għall-infużjoni tat-trapjant tiegħek)
- infezzjoni
- disturbi fil-fwied fosthom sadd ta' vina fil-fwied
- iċ-ċelloli trapjantati jattakkaw lill-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
- kumplikazzjonijiet tan-nifs

It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-ghadd ta' ċelloli fid-demm tiegħek u l-enzimi tal-fwied sabiex jirrivele u jimmaniġġja dawn l-avvenimenti.

L-effetti sekondarji ta' TEPADINA jistgħu jseħħu b'ċerti frekwenzi, li huma ddefiniti kif ġej:

**Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)**

- suxxettibilità akbar għall-infezzjonijiet
- stat ta' infjammazzjoni mal-ġisem kollu (sepsis)
- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli bojod tad-demm, plejtlits u ċelloli ħomor tad-demm (anemija)
- iċ-ċelloli trapjantati jattakkaw lill-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
- sturdament, uġiġħ ta' ras, vista mċajpra
- tregħid mhux ikkontrollat tal-ġisem (konvulżjoni)
- sensazzjoni ta' tneimm, tingiż jew tirziħ (parasteżija)
- telf parzjali tal-moviment
- waqfien tal-qalb
- dardir, rimettar, dijarea
- infjammazzjoni fil-mukoża tal-ħalq (mukożite)
- irritazzjoni fl-istonku, fil-gerżuma, fl-imsaren
- infjammazzjoni fil-musrana l-ħoxna
- anoreksja, tnaqqis fl-aptit
- livell għoli ta' glucose fid-demm
- raxx, ħakk, twaqqiġħ tal-ġilda
- disturb fil-kulur tal-ġilda (thawwadx mas-suffejra - ara aktar 'l isfel)
- ħmura fil-ġilda (eritema)
- twaqqiġħ tax-xaġħar
- uġiġħ fid-dahar u addominali, uġiġħ
- uġiġħ fil-muskoli u l-ġogi
- attività elettrika mhux normali fil-qalb (arritmija)
- infjammazzjoni fit-tessut tal-pulmun
- tkabbir tal-fwied
- tibdil fil-funzjoni tal-organi
- sadd ta' vina fil-fwied (mard okklużiv tal-vini, VOD)
- sfurija fil-ġilda u fl-ghajnejn (suffejra)
- indeboliment fis-smiġħ
- ostruzzjoni limfatika
- pressjoni tad-demm għolja
- zieda fl-enzimi tal-fwied, renali u diġestivi
- elettroliti anormali fid-demm
- zieda fil-piż
- deni, dghufija ġenerali, kesħa
- fsada (emorraġija)
- fsada mill-immieher
- nefħa ġenerali minħabba zamma tal-fluwidu (edema)
- uġiġħ jew infjammazzjoni fil-post tal-injezzjoni
- infezzjoni fl-ghajnejn (konguntivite)
- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli tal-isperma
- fsada mill-vaġina
- nuqqas ta' perjodu mestrwali (amenorreja)
- telf tal-memorja
- dewmien fiż-zieda tal-piż u tat-tul
- disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina
- produzzjoni inqas milli suppost ta' testosteron
- produzzjoni insuffiċjenti ta' ormon tat-tirojde
- attività defiċjenti tal-glandola pitwitarja
- stat konfużjonali

### **Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

- ansjetà, konfużjoni
- tqabbiz anormali 'l barra ta' wahda mill-arterji fil-mohh (anewriżma ġol-kranju)
- livell għoli ta' kreatinina
- reazzjonijiet allergiċi
- okklużjoni ta' vina jew arterja (emboliżmu)
- disturb fir-ritmu tal-qalb
- inabilità tal-qalb
- inabilità kardjovaskulari
- nuqqas ta' ossiġnu
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmuni (edema pulmonari)
- fsada mill-pulmuni
- waqfien tan-nifs
- demm fl-awrina (ematurja) u insuffiċjenza renali moderata
- infjammazzjoni fil-bużzieqa tal-awrina
- uġiġh hafif meta tagħmel l-awrina u tnaqqis fl-ammont ta' awrina (diżurja u oligurja)
- zieda fl-ammont ta' komponenti ta' nitroġenu fin-nixxieġha tad-demm (zieda fil-BUN)
- katarretti
- inabilità tal-fwied
- emorragija mill-mohh
- sogħla
- stitikezza u stonku mhawwad
- ostruzzjoni tal-imsaren
- perforazzjoni tal-istonku
- tibdil fit-ton tal-muskoli
- nuqqas kbir ta' koordinazzjoni fil-movimenti tal-muskoli
- tbenġil minhabba għadd baxx ta' plejtlits
- sintomi tal-menopawsa
- kanċer (tieni tumuri malinni primarji)
- funzjoni tal-mohh mhux normali
- infertilità fl-irġiel u fin-nisa

### **Effetti sekundarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)**

- infjammazzjoni u tqaxxir tal-ġilda (psorjasi eritrodermika)
- thewġin, nervożiżmu, alluċinazzjoni, aġitazzjoni
- ulċera gastrointestinali
- infjammazzjoni fit-tessut muskulari tal-qalb (mijokardite)
- kundizzjoni mhux normali tal-qalb (kardjomijopatija)

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

- zieda fil-pressjoni tad-demm fl-arterji (vini tad-demm) tal-pulmun (pressjoni għolja arterjali pulmonari)
- ħsara severa tal-ġilda (eż. leżjonijiet severi, infafet, eċċ.) li potenzjalment tinvolvi l-wiċċ kollu tal-ġisem li tista' tkun ukoll ta' theddida għall-ħajja
- ħsara lil komponent tal-mohh (dik li tissejjah materja bajda) li tista' anki tkun ta' theddida għall-ħajja (lewkoenċefalopatija).

### **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħzen TEPADINA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, it-tikketta fuq l-ghata tal-aluminju u l-borża, wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-borża fl-ghata tal-aluminju sabiex tiproteġi mill-attivazzjoni.

Wara l-attivazzjoni u r-rikostituzzjoni tal-borża, il-prodott huwa stabbli għal sa 48 sigħat meta jinħażen f'temperatura ta' 2 °C -8 °C u għal sa 6 sigħat meta jinżamm f'temperatura ta' 25 °C. Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatament.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih TEPADINA

- Is-sustanza attiva hi thiotepa.

Borża waħda fiha 400 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "TEPADINA fih sodium").

### Kif jidher TEPADINA u l-kontenut tal-pakkett

TEPADINA huwa fornut bħala borża b'żewġ kompartimenti li fiha 400 mg thiotepa u 400 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

Wara r-rikostituzzjoni, il-borża jkun fiha soluzzjoni ċara u mingħajr kulur għall-infużjoni.

Kull borża hija ppakkjata f'ghata tal-aluminju.

Kull kartuna fiha borża waħda.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) L-Italja

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

#### Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

#### България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

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

**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**

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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**



Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss.

## **GWIDA GHALL-PREPARAZZJONI**

### **TEPADINA 400 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni thiotepa**

Aqra din il-gwida qabel ma tipprepara u tagħti TEPADINA.

#### **1. PREŻENTAZZJONI**

Borża waħda fiha 400 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

#### **2. POŻOLOĠIJA U METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

##### Kalkulazzjoni tad-doża ta' TEPADINA

TEPADINA jingħata f' doži differenti flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra lill-pazjenti qabel trapjant konvenzjonali ta' ċelluli proġenituri ematopojetiči (HPCT) għal mard tad-demmm jew tumuri solidi.

Il-pożoloġija ta' TEPADINA hija rrapportata, f' pazjenti adulti u pedjatriċi, skont it-tip ta' HPCT (awtologu jew alloġeneiku) u l-marda.

Jekk meħtieġ, aġġustament tad-doża ta' TEPADINA jrid isir skont l-applikazzjoni speċifika.

F'każ li d-doża kkalkulata meħtieġa tkun ta' aktar minn 400 mg iżda ta' inqas minn multiplu ta' tagħha, l-utent huwa mitlub iżid il-mg meħtieġa mill-kunjetti ta' TEPADINA bl-użu ta' port iddedikat (port luer) ta' TEPADINA 400 mg. (Pass 5 tal-Istruzzjoni għall-Użu fil-fuljett ta' tagħrif).

F'każ li d-doża kkalkulata meħtieġa tkun ta' inqas minn 400 mg, l-utent huwa mitlub inehhi l-mg mhux meħtieġa tas-soluzzjoni ta' 1 mg/mL kompletament rikostitwita jew jissettja pompa tal-infużjoni bl-ammont tal-prodott mediċinali li għandu jingħata f' mL.

##### Il-pożoloġija fl-adulti

##### *HPCT AWTOLOGU*

##### **Mard tad-demmm**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demmm tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/gurnata (3.38 mg/kg/gurnata) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/gurnata (8.10 mg/kg/gurnata) bħala infużjoni waħda kuljum mogħtija minn 2 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

##### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/gurnata (3.38 mg/kg/gurnata) sa 300 mg/m<sup>2</sup>/gurnata (8.10 mg/kg/gurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 2 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 900 mg/m<sup>2</sup> (24.32 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

##### LIMFOMA TAS-SISTEMA NERUŻA ĊENTRALI (CNS)

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m<sup>2</sup>/gurnata (5 mg/kg/gurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal jumejn wara xulxin qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (4.05 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### **Tumuri solidi**

Id-doża rakkomandata fit-tumuri solidi tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.24 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 2 sa 5 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### KANĊER TAS-SIDER

Id-doża rakkomandata tvarja minn 120 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.24 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 3 sa 5 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 800 mg/m<sup>2</sup> (21.62 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (3.38 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 3 sa 4 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### KANĊER TAL-OVARJU

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija f'jumejn wara xulxin qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 500 mg/m<sup>2</sup> (13.51 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI TAĊ-CELLOLI ĠERMINALI

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (4.05 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6.76 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 750 mg/m<sup>2</sup> (20.27 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### *HPCT ALLOĠENEIKU*

### **Mard tad-demmm**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demmm tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (13 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 1 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### LIMFOMA

Id-doża rakkomandata f'limfoma hija ta' 370 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu shiħ ta' kundizzjonament.

### MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bħala infużjoni waħda kuljum qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 185 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 481 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (13 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn jum sa jumejn wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TALASSIMJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 370 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### Il-pożoloġija f'pazienti pedjatriċi

#### *HPCT AWTOLOGU*

##### **Tumuri solidi**

Id-doża rakkomandata f'tumuri solidi tvarja minn 150 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (6 mg/kg/ġurnata) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (14 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija minn 2 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TUMURI CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) sa 350 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (14 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

#### *HPCT ALLOĠENEIKU*

##### **Mard tad-demmm**

Id-doża rakkomandata fil-mard tad-demmm tvarja minn 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'infużjoni waħda jew tnejn kuljum, mogħtija minn 1 sa 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħra, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### TALASSIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 200 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (8 mg/kg/ġurnata) sa 250 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (10 mg/kg/ġurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### ĊITOPENIJA REFRAKTORJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal 3 ijiem wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### MARD ĠENETIKU

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata (5 mg/kg/ġurnata) bhala infużjoni waħda kuljum, mogħtija għal jumejn wara xulxin qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### ANEMIJA SICKLE CELL

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m<sup>2</sup>/gurnata (10 mg/kg/gurnata) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, mogħtija qabel HPCT alloġeneiku, mingħajr ma tinqabeż id-doża massima kumulattiva totali ta' 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), matul il-perjodu tat-trattament shiħ ta' kundizzjonament.

### Attivazzjoni tal-borża u rikostituzzjoni

TEPADINA 400mg jrid jiġi rikostitwit ma' 400 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Is-soluzzjoni rikostitwita finali tinkiseb wara li jinkiser is-sigill li jista' jinqala' u jithallat il-kontenut (trab u solvent) tal-borża, sakemm it-trab jinħall kompletament.

Wara r-rikostituzzjoni mas-solvent, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' thiotepa.

Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet mingħajr kulur u mingħajr frak.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe sinjal viżibbli ta' deterjorament.

### L-għoti

Is-soluzzjoni għall-infużjoni TEPADINA għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak qabel ma tingħata. Is-soluzzjonijiet li jkun fihom precipitat għandhom jitwarrbu.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tingħata lill-pazjenti billi jintuża sett tal-infużjoni mgħammar b'filter in-line ta' 0.2 µm. Il-filtraġġ ma jbidilx il-qawwa tas-soluzzjoni.

TEPADINA għandu jingħata b'mod asettiku bħala infużjoni ta' 2-4 sigħat fit-temperatura tal-kamra (madwar 25°C) u kundizzjonijiet tad-dawl normali.

Qabel u wara kull infużjoni, il-linja ta' ġol-kateter għandha titlaħlaħ b'madwar 5 mL ta' soluzzjoni għal injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

## **3. PREKAWZJONJET SPECĠJALI GħAR-RIMI U GħAL IMMANIĠĠAR IEHOR**

### Generali

Għandhom jiġu kkunsidrati l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi korrett ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer. Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jeħtieġu l-adeżjoni shiħa ma' metodi asettici, preferibbilment billi jintuża *vertical laminar flow safety hood*.

Bħalma jsir għal komposti ċitotossiċi oħra, wieħed irid joqgħod attent meta jimmaniġġa u jipprepara s-soluzzjonijiet ta' TEPADINA sabiex jevita l-kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-membrani mukużi. Jistgħu jseħħu reazzjonijiet lokali assoċjali mal-esponiment aċċidentali għal thiotepa. Fil-fatt, huwa rakkomandat l-użu tal-ingwanti fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa aċċidentalment tmiss mal-ġilda, din trid tinħasel immedjatament bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa aċċidentalment tiġi f'kuntatt ma' membrani mukużi, dawn iridu jitlaħlaħu sewwa bl-ilma.

### Rimi

TEPADINA għandu jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

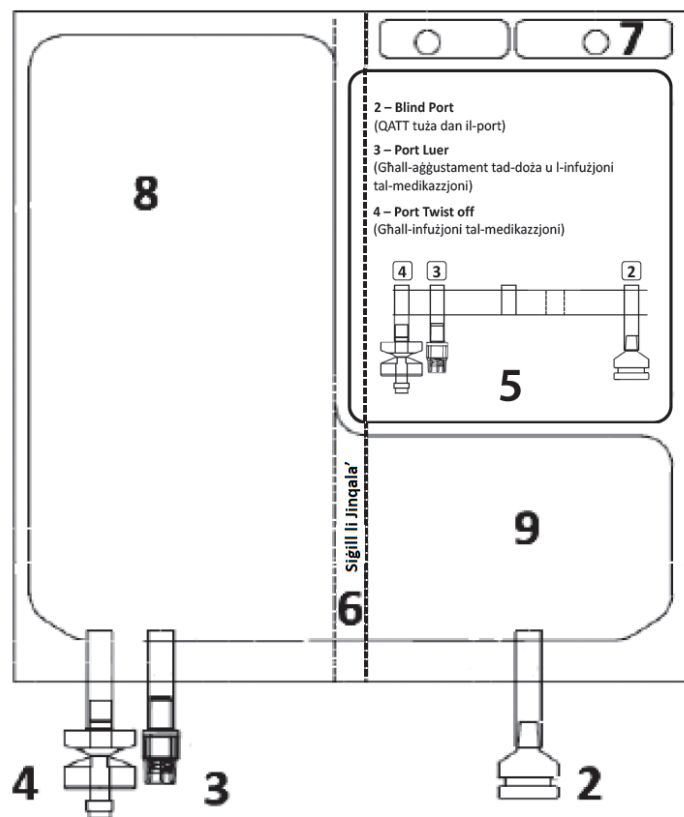
**Figura A**

**1 - Qasma tal-Borża ta' Barra**



**Figura B**

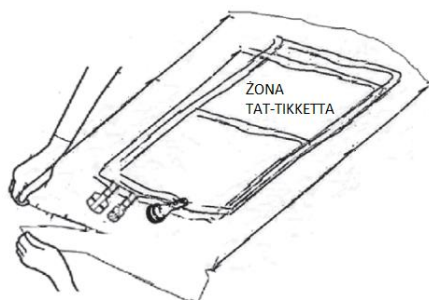
- 2 – Blind Port (QATT tuża dan il-port)**
- 3 – Port Luer**
- 4 – Port Twist off**
- 5 – Żona tat-Tikketta**
- 6 – Siġill li Jinqala' (Trid tkissru biex jattiva)**
- 7 – Toqba (Biex iddendel il-borża)**
- 8 – Kompartiment tas-solvent**
- 9 – Kompartiment tat-trab**



## 1 – NEĦHI L-BORŻA TA' BARRA

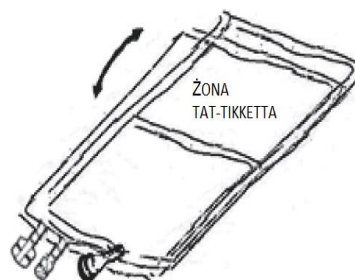
- e) Poġġi l-borża fuq wiċċ nadif u stabbli qabel ma tiftaħha.
- f) Aqta' mill-Qasma tal-Borża ta' Barra li tinsab fejn il-ports (**Figura A – punt 1**).
- g) Lftaħ billi taqta' n-naħat il-qosra biex taċċessa l-borża ta' ġewwa skont il-**Figura C**.

**Figura C**



- h) Neħhi l-borża flessibbli b'żewġ kompartimenti mill-pakkett sekondarju tal-aluminju u ifrex il-borża **Figura D**.

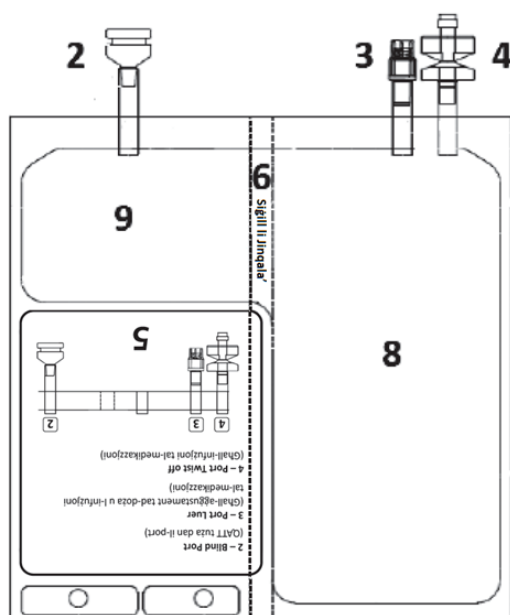
**Figura D**



## 2 - ISPEZZJONA L-BORŻA QABEL L-ATTIVAZZJONI.

Poġġi l-borża fuq wiċċ nadif u stabbli bil-kliem iħares 'il fuq u l-ports jipponentaw 'il bogħod minnek, skont il-**Figura E**.  
 Iċċekkja li m'hemmx niwxijiet ta' likwidu jew tal-prodott mill-ports ta' konnessjoni **2, 3, 4** u mill-kompartiment **8, 9**.  
 Iċċekkja l-integrità tas-sigill li jinqala' **6**, iwwerifika l-assenza ta' likwidu fil-kompartiment **9**.

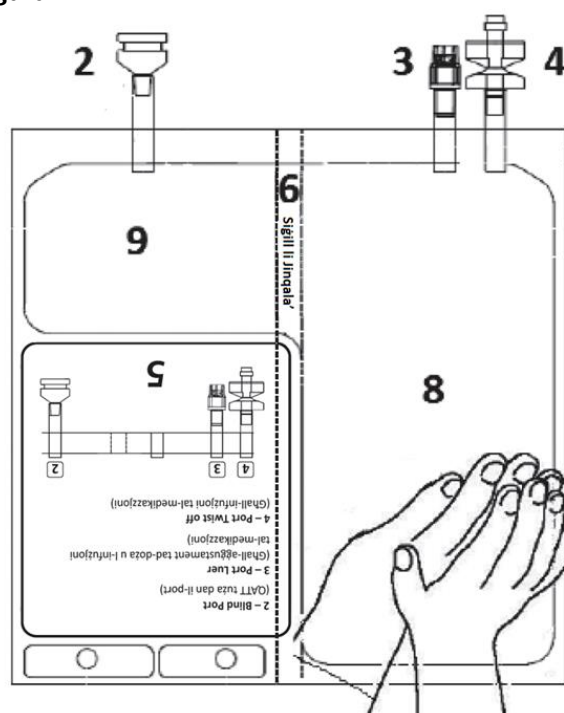
**Figura E**

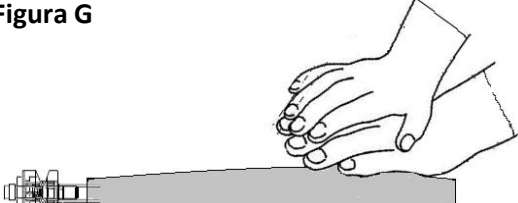
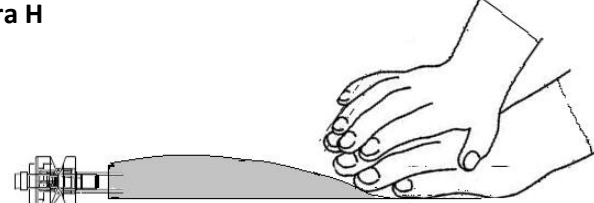

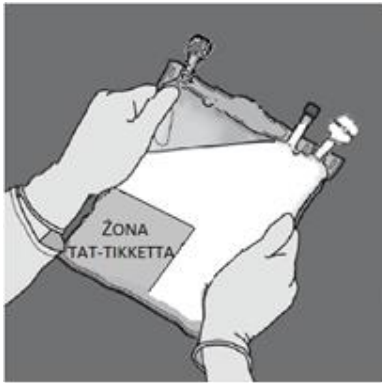
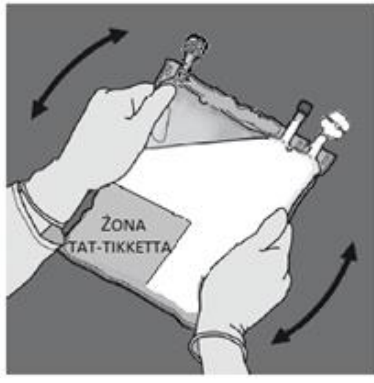
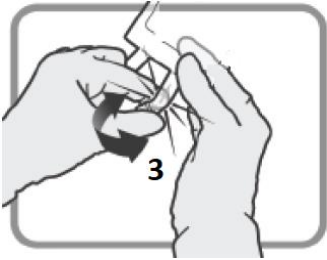
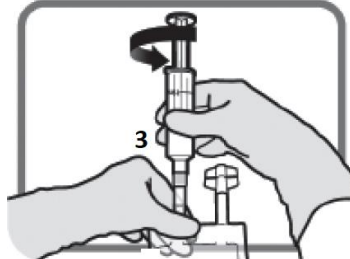
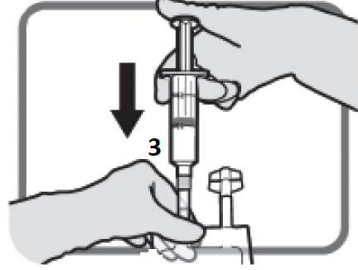


## 3 – ATTIVA L-BORŻA

Poġġi id fuq l-oħra, fuq il-parti t'isfel tal-kompartiment **8** (skont il-**Figura F**).  
 Aghfas sew halli taġħmel pressjoni uniformi sakemm is-sigill li jinqala' **6** jiġi attivat kompletament (dan jista' jieħu sa 5 sekondi ta' pressjoni kontinwa biex jinkiser is-sigill li jinqala' **6**).

**Figura F**



II-BORĶA QABEL L-ATTIVAZZJONI	II-BORĶA WARA L-ATTIVAZZJONI	
<p><b>Figura G</b></p> 	<p><b>Figura H</b></p> 	
<p><b>Tirrumblax u tagħfasx bis-saħħa.</b></p>	<p><b>Figura I</b></p> 	
<p><b>4 – ISPEZZJONA L-BORĶA BIEX TIKKONFERMA L-ATTIVAZZJONI.</b></p>		
<p>Iċċekkja li s-sigill li jinjala' <b>6</b> issa huwa kompletament attivat. Il-kompartimenti <b>8</b> u <b>9</b> saru kompartiment wieħed.</p> <p><b>Figura J</b></p> 	<p>Ħallat bil-galbu sakemm il-prodott jinhall kompletament.</p> <p><b>Figura K</b></p> 	
<p><b>5 – AĠĠUSTAMENT TAD-DOĶA - Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjonijiet 2. "Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata" u 3. "Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor"</b></p>		
<p>Identifika l-Port Luer <b>3</b> jekk tkun meħtieġa doża ta' korrezzjoni. Nehħi l-għatu tal-plastik mill-Port Luer.</p> <p><b>Figura L</b></p> 	<p>Qabbad bil-kamin l-apparat luer lock skont il-<b>Figura M</b>. Tużax apparati mhux xierqa mhux luer lock mal-port <b>3</b>.</p> <p><b>Figura M</b></p>  <p>Ara li l-konnessjoni tkun imqabba sew u ssikka.</p>	<p>Agħmel l-aġġustament tad-doża skont is-sezzjonijiet <b>2</b> u <b>3</b>.</p> <p><b>Figura N</b></p>  <p>Xhin tlesti ħoll l-apparat. Poġġi l-għatu tal-plastik fuq il-Port Luer <b>3</b> qabel ma tgħaddi għall-infużjoni.</p>

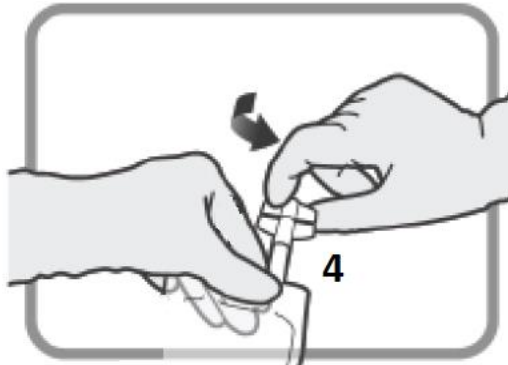


**6 – KONNESSJONI - Is-sett tal-infużjoni jista' jiġi konness mal-borża permezz tal-konnettur luer jew tal-konnettur spike.**

**POSSIBILTÀ A – KONNESSJONI SPIKE**

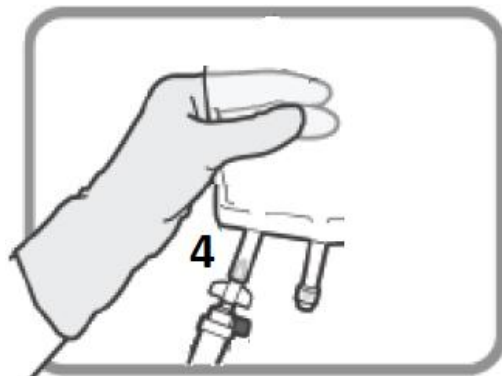
Identifika l-Port Twist off 4 fil-każ ta' sett tal-infużjoni spike.

Dawwar u aqla' l-għatu tal-plastik qabel ma ddaħħal l-ispike.



**Figura O**

Daħħal il-konnettur spike.

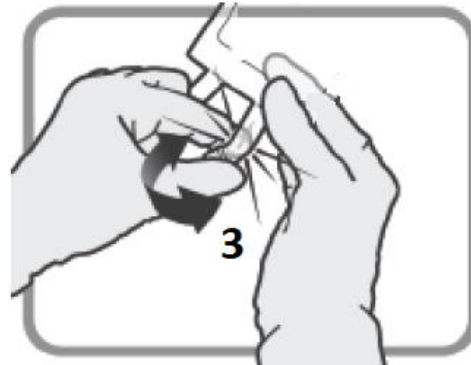


**Figura P**

**POSSIBILTÀ B – KONNESSJONI LUER**

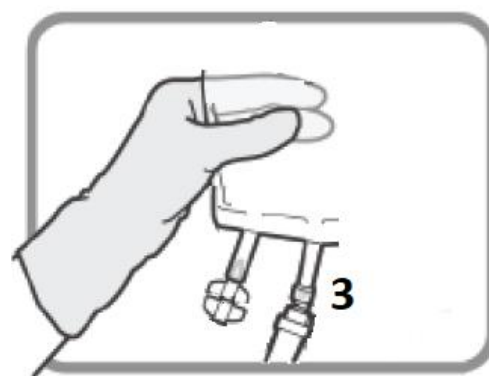
Agħzel il-port tal-għatu luer 3 fil-każ ta' sett tal-infużjoni bil-konnettur luer.

Nehhi l-għatu tal-plastik mill-Port Luer 3 qabel ma tikkonnettja l-konnettur luer.



**Figura Q**

Daħħal il-konnettur luer.



**Figura R**

Ara li l-konnessjoni tkun imqabnda sew u ssikka.

**7. DENDEL IL-BORŻA**

Dendel il-borża mit-toqba 7.

**Figura S**

