ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Un flaconcino di polvere contiene 15 mg di tiotepa.
Dopo la ricostituzione con 1,5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tiotepa (10 mg/mL).

TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Un flaconcino di polvere contiene 100 mg di tiotepa.
Dopo la ricostituzione con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tiotepa (10 mg/mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Polvere cristallina bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TEPADINA è indicata, in associazione con altri medicinali chemioterapici:
- con o senza irradiazione corporea totale (TBI), come regime di condizionamento precedente al trapianto allogenico o autologo di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti e pediatrici con patologie ematologiche;
- quando la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di HPCT è adeguata al trattamento di tumori solidi in pazienti adulti e pediatrici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di TEPADINA dev'essere supervisionata da un medico esperto nel regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Posologia

TEPADINA è somministrata a dosaggi diversi, in associazione con altri medicinali chemioterapici, prima dell'HPCT in pazienti con patologie ematologiche o tumori solidi.

La posologia indicata di TEPADINA, nei pazienti adulti e pediatrici, dipende dal tipo di HPCT (autologo o allogenico) e dalla patologia.

Adulti

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m^2/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m^2/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LINFOMA
La dose raccomandata varia da 125 mg/m^2/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m^2/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa massima di 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE
La dose raccomandata è 185 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
MIELOMA MULTIPLO
La dose raccomandata varia da 150 mg/m^2/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 120 mg/m^2/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 2 fino a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
CARCINOMA MAMMARIO
La dose raccomandata varia da 120 mg/m^2/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 3 a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TUMORI CEREBRALI
La dose raccomandata varia da 125 mg/m^2/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 3 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
CARCINOMA OVARICO
La dose raccomandata è 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TUMORI A CELLULE GERMINALI
La dose raccomandata varia da 150 mg/m^2/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 185 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m^2/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m^2 (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LINFOMA
La dose raccomandata nel linfoma è 370 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
MIELOMA MULTIPLO
La dose raccomandata è 185 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 185 mg/m^2 (5 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LEUCEMIA
La dose raccomandata varia da 185 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m^2/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m^2 (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TALASSEMIA
La dose raccomandata è 370 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazione pediatrica

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 150 mg/m^2/giorno (6 mg/kg/giorno) a 350 mg/m^2/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TUMORI CEREBRALI
La dose raccomandata varia da 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) a 350 mg/m^2/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m^2 (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LEUCEMIA
La dose raccomandata è 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TALASSEMIA

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La dose raccomandata varia da 200 mg/m^2/giorno (8 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
CITOPENIA REFRATTARIA
La dose raccomandata è 125 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m^2 (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
MALATTIE GENETICHE
La dose raccomandata è 125 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
ANEMIA DREPANOCITICA
La dose raccomandata è 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Non è stato effettuato alcuno studio su pazienti con compromissione renale. A causa della ridotta escrezione urinaria di tiotepa e dei suoi metaboliti, non si consiglia di modificare il dosaggio nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale. Si raccomanda comunque cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica
Tiotepa non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Poiché tiotepa viene principalmente metabolizzato attraverso il fegato, si raccomanda cautela al momento di usare tiotepa in pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, in particolare in quelli con insufficienza severa. Non si consiglia di modificare il dosaggio nel caso di alterazioni transitorie dei parametri epatici (vedere paragrafo 4.4).

Anziani
La somministrazione di tiotepa non è stata specificamente studiata nei pazienti anziani. Negli studi clinici, tuttavia, a pazienti di età superiore ai 65 anni è stata somministrata la stessa dose cumulativa degli altri pazienti. Non è stato ritenuto necessario modificare il dosaggio.

Modo di somministrazione
TEPADINA dev'essere somministrata da un operatore sanitario qualificato esclusivamente per infusione endovenosa della durata di 2-4 ore attraverso un catetere venoso centrale.
Ogni flaconcino dev'essere ricostituito con 1,5 mL (TEPADINA 15 mg) o 10 mL (TEPADINA 100 mg) di acqua per preparazioni iniettabili. Il volume totale da somministrare, contenuto nei flaconcini ricostituiti, dev'essere ulteriormente diluito in 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni prima della somministrazione (1 000 mL se la dose è maggiore di 500 mg). Nei bambini, se la dose è inferiore a 250 mg, dev'essere utilizzato un volume appropriato di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni al fine di ottenere una concentrazione finale di TEPADINA tra 0,5 e 1 mg/mL. Per le istruzioni sulla ricostituzione e successiva diluizione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.
Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale con le membrane della mucosa si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua (vedere paragrafo 6.6).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo.
Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
Uso concomitante con il vaccino contro la febbre gialla e con vaccini a virus vivi o vaccini batterici (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'effetto del trattamento con tiotepa al dosaggio e secondo la posologia consigliati è una profonda mielosoppressione osservabile in tutti i pazienti. Potrebbero quindi svilupparsi grave granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o una combinazione delle stesse. Durante il trattamento e fino al recupero, deve essere monitorata frequentemente la conta completa delle cellule ematiche, inclusi la conta leucocitaria differenziale e i conteggi piastrinici. Effettuare la terapia di supporto (piastrine e ed eritrociti) e utilizzare fattori di crescita come il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) secondo le indicazioni mediche. Si raccomanda di effettuare giornalmente il conteggio dei leucociti e delle piastrine durante la terapia con tiotepa e dopo il trapianto per almeno 30 giorni.

Deve essere considerato l'impiego profilattico o empirico di anti-infettivi (batterici, micotici, virali) per la prevenzione e il trattamento delle infezioni durante il periodo neutropenico.

Tiotepa non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. Poiché tiotepa è metabolizzato soprattutto attraverso il fegato, si raccomanda particolare attenzione nel trattamento con tiotepa in pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, soprattutto in quelli con insufficienza grave. Nel trattamento di questi pazienti si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli sierici delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina nei giorni successivi al trapianto, per rilevare precocemente un'epatotossicità.

I pazienti sottoposti precedentemente a radioterapia, superiore o pari a tre cicli di chemioterapia, o a un precedente trapianto di cellule progenitrici, potrebbero presentare un fattore di rischio maggiore di sindromi veno-occlusive epatiche (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di malattia cardiaca, e di monitorare regolarmente la funzionalità cardiaca nei pazienti trattati con tiotepa.

Durante la terapia con tiotepa, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di patologie renali ed è opportuno considerare un monitoraggio periodico della funzionalità renale.

Tiotepa potrebbe indurre tossicità polmonare, che può essere additiva agli effetti prodotti da altri agenti citotossici (busulfan, fludarabina e ciclofosfamide) (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti trattati in precedenza con irradiazione cerebrale o cranio spinale sono a rischio di gravi reazioni tossiche (per es. encefalopatia).

Il paziente deve essere informato dell'aumentato rischio di induzione di un secondo tumore maligno provocato dall'uso di tiotepa, noto carcinogeno per l'uomo.

L'uso concomitante con vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per i vaccini contro la febbre gialla), fenitoina e fosfenitoina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamide se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. TEPADINA dev'essere somministrata dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamide (vedere paragrafo 4.5).

Durante l'uso concomitante di tiotepa e degli inibitori di CYP2B6 oppure CYP3A4, è necessario effettuare un accurato monitoraggio clinico dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti uomini di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia, e di non procreare durante il trattamento e nell'anno successivo alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Specifiche interazioni con tiotepa
I vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Tiotepa sembra essere metabolizzato attraverso CYP2B6 e CYP3A4. La somministrazione in concomitanza a inibitori di CYP2B6 (per esempio clopidogrel e ticlopidina) oppure CYP3A4 (per esempio antimicotici azolici, macrolidi come l'eritromicina, la claritromicina, la telitromicina e gli inibitori della proteasi) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di tiotepa e potenzialmente ridurre le concentrazioni del metabolita attivo TEPA. La somministrazione in concomitanza a induttori del citocromo P450 (come la rifampicina, la carbamazepina e il fenobarbital) può aumentare il metabolismo di tiotepa producendo un incremento delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo. Quindi è necessario un attento monitoraggio clinico dei pazienti durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Tiotepa è un debole inibitore di CYP2B6 e quindi potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso CYP2B6, come l'ifosfamide, il tamoxifen, il bupropione, l'efavirenz e la ciclofosfamide. CYP2B6 catalizza la conversione metabolica della ciclofosfamide nella sua forma attiva 4-idrossiciclofosfamide (4-OHCP) e la somministrazione in concomitanza a tiotepa potrebbe quindi ridurre le concentrazioni della 4-OCHP attiva. E' perciò necessario svolgere un monitoraggio clinico durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Controindicazioni sull'uso concomitante
Vaccino contro la febbre gialla: rischio di malattia generalizzata ad esito fatale indotta da vaccino.

Più in generale, i vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Impiego concomitante controindicato
Vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per il vaccino contro la febbre gialla): rischio di malattia sistemica, potenzialmente fatale. Il rischio è più alto nei pazienti già immunocompromessi a causa della malattia di base.

In alternativa usare un vaccino inattivato ove disponibile (poliomielite).

Fenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni dovuto ad un minor assorbimento gastrointestinale della fenitoina indotto da medicinali citotossici oppure rischio di potenziamento della tossicità e di perdita di efficacia dei medicinali citotossici a causa del maggiore metabolismo epatico indotto dalla fenitoina.

Impiego concomitante da valutare
Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di malattia linfoproliferativa.

Gli agenti chemioterapici alchilanti, tiotepa compreso, inibiscono le pseudocolinesterasi plasmatiche del 35%-70%. L'azione della succinilcolina può essere prolungata da 5 a 15 minuti.

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamide se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. TEPADINA dev'essere somministrata dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamide.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L’impiego concomitante di tiotepa e altri agenti mielosoppressori o mielotossici (cioè ciclofosfamide, melfalan, busulfan, fludarabina, treosulfan) può potenziare il rischio di reazioni ematologiche avverse a causa della sovrapposizione dei profili di tossicità di questi medicinali.

Interazioni comuni a tutti gli agenti citotossici
Visto l'aumento del rischio di trombosi nei pazienti con malattie maligne, l'impiego di trattamenti anticoagulanti è piuttosto frequente. L’alta variabilità interindividuale dello stato di coagulazione nel corso di malattie maligne, e la potenziale interazione tra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale richiedono, se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti orali, un più frequente monitoraggio dell’INR (Rapporto internazionale normalizzato).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile /Contraccezione negli uomini e nelle donne
Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento; è necessario effettuare un test di gravidanza prima di cominciare il trattamento. I pazienti di sesso maschile non devono procreare durante il trattamento e nell’anno successivo all’interruzione del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza
Non vi sono dati riguardanti l’uso di tiotepa in gravidanza. Negli studi preclinici, come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa ha dimostrato di provocare letalità embriofetale e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, tiotepa è controindicato in gravidanza.

Allattamento
Non è noto se tiotepa sia secreto nel latte materno. A causa delle sue proprietà farmacologiche e della sua potenziale tossicità nei neonati/nei bambini allattati al seno, l’allattamento al seno è controindicato durante il trattamento con tiotepa.

Fertilità
Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti di sesso maschile di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

TEPADINA compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. E’ probabile che alcune reazioni avverse di tiotepa come vertigini, cefalea e visione offuscata possano alterare tale capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di tiotepa è stata esaminata analizzando gli eventi avversi segnalati dai dati pubblicati in studi clinici. In questi studi, a un totale di 6 588 pazienti adulti e 902 pazienti pediatrici è stato somministrato tiotepa per il regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Sono state prese in considerazione gravi tossicità a livello ematologico, epatico e respiratorio come previste conseguenze del regime di condizionamento e del processo di trapianto. Queste comprendono infezioni e Graft Versus Host Disease (GVHD) che, pur non essendo strettamente correlate, sono state le cause principali di morbilità e mortalità, soprattutto nell’HPCT allogenico.
Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nei vari regimi di condizionamento con tiotepa sono: infezioni, citopenia, GvHD acuta e GvHD cronica, patologie gastrointestinali, cistite emorragica e infiammazione delle mucose.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Leucoencefalopatia
In seguito a trattamento con tiotepa sono stati osservati casi di leucoencefalopatia sia nel paziente adulto che nel paziente pediatrico precedentemente sottoposto a multiple linee di chemioterapia, inclusi il metotressato e la radioterapia. Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Adulti

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti adulti in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100**,** < 1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni	Sensibilità alle infezioni aumentata Sepsi		Sindrome da shock tossico	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario	Malattia acuta del trapianto contro l'ospite Malattia cronica del trapianto contro l'ospite	Ipersensibilità		
Patologie endocrine		Ipopituitarismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Appetito ridotto Iperglicemia			
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale Alterazioni dello stato mentale	Ansia	Delirio Nervosismo Allucinazione Agitazione	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea Visione offuscata	Aneurisma intracranico Disturbo extrapiramidale		Leucoencefalopatia

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
	Encefalopatia Convulsione Parestesia	Disturbo cognitivo Emorragia cerebrale		
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Cataratta		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso Ototossicità Tinnito			
Patologie cardiache	Aritmia	Tachicardia Insufficienza cardiaca	Cardiomiopatia Miocardite	
Patologie vascolari	Linfedema Ipertensione	Emorragia Embolia		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sindrome della polmonite idiopatica Epistassi	Edema polmonare Tosse Polmonite	Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Esofagite Vomito Diarrea Dispepsia Dolore addominale Enterite Colite	Stipsi Perforazione gastrointestinale Ileo	Ulcera gastrointestinale	
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica Epatomegalia Ittero			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito Alopecia	Eritema	Disturbo della pigmentazione Psoriasi eritrodermica	Gravi reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale Mialgia Artralgia			
Patologie renali e urinarie	Cistite emorragica	Disuria Oliguria Insufficienza renale Cistite Ematuria		

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Azoospermia Amenorrea Emorragia vaginale	Sintomi di menopausa Infertilità femminile Infertilità maschile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Astenia Brividi Edema generalizzato Infiammazione in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Infiammazione della mucosa	Insufficienza multi-organo Dolore		
Esami diagnostici	Peso aumentato Bilirubina ematica aumentata Transaminasi aumentate Amilasi ematica aumentata	Creatinina ematica aumentata Urea ematica aumentata Gamma-glutamiltransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata		

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti pediatrici in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1.000,<1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Sensibilità alle infezioni aumentata Sepsi	Porpora trombocitopenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento	

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario	Malattia acuta del trapianto contro l'ospite Malattia cronica del trapianto contro l'ospite		
Patologie endocrine	Ipopituitarismo Ipogonadismo Ipotiroidismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici	Alterazioni dello stato mentale	Disturbo mentaledovuto aa condizione medica generale	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Encefalopatia Convulsione Emorragia cerebrale Compromissione della memoria Paresi	Atassia	Leucoencefalopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso		
Patologie cardiache	Arresto cardiaco	Insufficienza cardiovascolare Insufficienza cardiaca	
Patologie vascolari	Emorragia	Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite	Sindrome idiopatica di polmonite Emorragia polmonare Edema polmonare Epistassi Ipossia Arresto respiratorio	Ipertensione arteriosa polmonare
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Vomito Diarrea Dolore addominale	Enterite Ostruzione intestinale	
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica	Insufficienza epatica	

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Eritema Desquamazione Disturbo della pigmentazione		Gravi reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Ritardo di crescita		
Patologie renali e urinarie	Disturbi della vescica	Insufficienza renale Cistite emorragica	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Infiammazione della mucosa Dolore Insufficienza multi-organo		
Esami diagnostici	Bilirubina ematica aumentata Transaminasi aumentate Creatinina ematica aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata	Urea ematica aumentata Elettroliti ematici anormali Rapporto del tempo di protrombina aumentato	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio con tiotepa. Le reazioni avverse più importanti attese in caso di sovradosaggio sono la mieloablazione e la pancitopenia.
Non esiste antidoto noto per tiotepa.

Effettuare un attento monitoraggio dello situazione ematologica e adottare efficaci misure di supporto secondo le indicazioni mediche.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici, sostanze alchilanti, codice ATC: L01AC01

Meccanismo d'azione
Tiotepa è un agente citotossico di tipo polifunzionale, correlato chimicamente e farmacologicamente alla mostarda azotata. L'azione radiomimetica del tiotepa si esplica molto verosimilmente attraverso il rilascio di radicali etileniminici i quali, analogamente a quanto si osserva con la radioterapia, provocano la rottura dei legami del DNA, per esempio, mediante alchilazione della guanina in posizione N-7, con separazione della base purinica dallo zucchero e liberazione di guanine alchilate.

Efficacia e sicurezza clinica
Il regime di condizionamento deve assicurare la citoriduzione e teoricamente l'eradicazione della malattia. L'ablazione del midollo rappresenta la tossicità limitante la dose di tiotepa, consentendo una significativa intensificazione del dosaggio con l'infusione nell'HPCT autologo. Nell'HPCT allogenico, il regime di condizionamento dev'essere sufficientemente immunosoppressivo e mieloablativo per evitare il rigetto del trapianto. Per le sue caratteristiche altamente mieloablative, tiotepa potenzia l'immunosoppressione e la mieloablazione del ricevente, rafforzando così l'attecchimento; ciò compensa la perdita degli effetti GvL correlati a GvHD. In qualità di agente alchilante, tiotepa causa una maggiore inibizione della crescita di cellule tumorali *in vitro* con il minimo aumento nella concentrazione del medicinale. Per la sua mancanza di tossicità extramidollare, benché l'intensificazione del dosaggio superi le dosi mielotossiche, tiotepa viene usato da decenni in associazione con altri medicinali chemioterapici prima di HPCT autologhi e allogenici.
Si riassumono i risultati degli studi clinici pubblicati a sostegno dell'efficacia di tiotepa:

HPCT autologo

Patologie ematologiche
Attecchimento: I regimi di condizionamento che comprendono tiotepa si sono dimostrati mieloablativi.
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): La percentuale di sopravvivenza libera da malattia stimata a cinque anni è stata del 43%, a conferma che i trattamenti condizionanti con tiotepa, in seguito a un HPCT autologo, sono strategie terapeutiche efficaci per trattare i pazienti con patologie ematologiche.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno pari al 60% o inferiori, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni dei regimi di condizionamento valutati, sono stati riscontrati anche tassi di recidiva inferiori al 60% dopo 5 anni.
Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 29% all'87% con un follow-up compreso tra i 22 e i 63 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto (TRM)*: sono stati riscontrati valori di RRM varianti dal 2,5% al 29%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 21% dopo 1 anno, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.
Tumori solidi
Attecchimento: I regimi di condizionamento con tiotepa si sono dimostrati mieloablativi.
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT autologo sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti con tumori solidi.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 60%, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva pari al 35% e al 45% rispettivamente dopo 5 anni e dopo 6 anni.
Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 30% all'87% con un follow-up compreso tra gli 11,7 e gli 87 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto (TRM)*: sono stati riscontrati valori di RRM varianti dallo 0% al 2%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 7,4% confermando la

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti con tumori solidi.

HPCT allogenico

Patologie ematologiche:
Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto (92%-100%) in tutti i regimi di condizionamento e si è ritenuto che esso si sia verificato nei tempi previsti. Si può quindi concludere che i regimi di condizionamento con tiotepa sono mieloablativi.
GvHD (Malattia del trapianto contro l'ospite): tutti i regimi di condizionamento valutati hanno assicurato una bassa incidenza di GvHD acuta, grado III-IV (dal 4% al 24%).
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno e fino a 5 anni confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti affetti da patologie ematologiche.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 40% (che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia). In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva inferiori al 40% dopo 5 anni e 10 anni.
Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 31% all'81% con un follow-up compreso fra i 7,3 e i 120 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto (TRM)*: sono stati riscontrati valori bassi, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.

Popolazione pediatrica

HPCT autologo

Tumori solidi
Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto in tutti i regimi di condizionamento con tiotepa.
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Con un follow-up compreso da 36 a 57 mesi, la DFS variava dal 46% al 70% negli studi riportati. Dal momento che tutti i pazienti sono stati trattati per tumori solidi ad alto rischio, i risultati della DFS confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito ad HPCT autologo costituiscono strategie terapeutiche efficaci per trattare pazienti pediatrici con tumori solidi.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento riscontrati con tiotepa, i tassi di recidiva dopo 12-57 mesi variavano dal 33% al 57%. Dal momento che tutti i pazienti soffrono di tumori solidi a prognosi sfavorevole o in recidiva, questi tassi sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa.
Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 17% all'84% con un follow-up compreso tra 12,3 e 99,6 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto* (*TRM)*: sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 26,7%. I valori di TRM oscillavano tra lo 0% e il 18%, a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti pediatrici con tumori solidi.

HPCT allogenico

Patologie ematologiche
Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto con tutti i regimi di condizionamento con tiotepa valutati, con un tasso di successo pari al 96% - 100%. Il recupero ematologico avviene nei tempi previsti.
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Sono state riportate percentuali del 40% - 75% con follow-up superiore a 1 anno. I risultati relativi alla DFS confermano che il regime di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico rappresenta una strategia terapeutica efficace per trattare pazienti pediatrici affetti da patologie ematologiche.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, i tassi di recidiva variavano dal 15% al

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

44%. Questi dati sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa in tutte le patologie ematologiche.
Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 50% al 100% con un follow-up compreso tra 9,4 e 121 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto* (*TRM)*: sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 2,5%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 30% a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti pediatrici affetti da patologie ematologiche .

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Tiotepa è assorbito dal tratto gastrointestinale in modo incerto: l'instabilità acida impedisce la somministrazione orale di tiotepa.

Distribuzione
Tiotepa è un composto altamente lipofilico. Dopo la somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche del principio attivo seguono un modello a due compartimenti con una rapida fase di distribuzione. Tiotepa è caratterizzata da un alto volume di distribuzione che, secondo i dati riscontrati, varia da 40,8 L/m^2 a 75 L/m^2, che indica la distribuzione nell'acqua totale corporea. Il volume di distribuzione apparente di tiotepa sembra indipendente dalla dose somministrata. La frazione non legata alle proteine plasmatiche è pari al 70-90%; è stato riscontrato un legame non significativo di tiotepa alle gammaglobuline e un minimo legame albuminico (10-30%).
In seguito alla somministrazione endovenosa, l'esposizione del medicinale nel LCR è quasi equivalente a quella ottenuta nel plasma; il rapporto medio delle AUC LCR/plasma per tiotepa è 0,93. Le concentrazioni LCR e plasmatiche di TEPA, il principale metabolita attivo di tiotepa, superano le concentrazioni del tiotepa stesso.

Biotrasformazione
Tiotepa è soggetto a un metabolismo epatico rapido e ampio e, entro un'ora dall'infusione, è stato possibile individuare i metaboliti nelle urine. I metaboliti sono agenti alchilanti attivi ma il ruolo che svolgono nell'attività antitumorale di tiotepa rimane da chiarire. Tiotepa è soggetto a desolforazione ossidativa attraverso le famiglie isoenzimatiche CYP2B e CYP3A del citocromo P450 fino al principale metabolita attivo TEPA (trietilenefosforamide). La quantità totale escreta di tiotepa e dei suoi metaboliti identificati rappresenta il 54-100% dell'attività alchilante totale, a dimostrazione della presenza di altri metaboliti alchilanti. Durante la conversione dei GSH-coniugati in N-acetilcisteina coniugati, si formano GSH-, cisteinilglicina- e cisteina- coniugati. Questi metaboliti non si trovano nell'urina e, se si formano, sono probabilmente escreti nella bile o come metaboliti intermedi rapidamente convertiti in tiotepa mercapturato.

Eliminazione
La clearance totale di tiotepa variava da 11,4 a 23,2 L/h/m^2. L'emivita di eliminazione variava da 1,5 a 4,1 ore. I metaboliti identificati TEPA, monoclorotepa e tiotepa mercapturato vengono tutti escreti nell'urina. L'escrezione urinaria di tiotepa e TEPA è quasi completa dopo 6 e 8 ore rispettivamente. Il recupero urinario medio di tiotepa e dei suoi metaboliti è dello 0,5% per il medicinale inalterato e monoclorotepa, e dell'11% per TEPA e il tiotepa mercapturato.

Linearità/Non linearità
Non vi sono chiare prove di saturazione dei meccanismi di clearance metabolica ad alti dosi di tiotepa.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di tiotepa ad alte dosi nei bambini di età compresa fra i 2 e i 12 anni di età non sembra variare rispetto a quella riportata nei bambini a cui vengono somministrati 75 mg/m^2 o negli adulti a cui si somministrano simili dosaggi.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Compromissione renale
Gli effetti della compromissione renale sull'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

Compromissione epatica
Gli effetti della compromissione epatica sul metabolismo e l'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi convenzionali di tossicità acuta e per dosi ripetute.
E' stata dimostrata la genotossicità di tiotepa *in vitro* e *in vivo*, e la sua carcinogenicità nei topi e nei ratti.
E' stato inoltre dimostrato che tiotepa compromette la fertilità e interferisce con la spermatogenesi nei topi maschi, e compromette la funzione ovarica nei topi femmina. È teratogeno nei topi e nei ratti, e letale per il feto nei conigli. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi inferiori rispetto a quelli impiegati negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

TEPADINA è instabile in ambiente acido.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto
2 anni.

Dopo la ricostituzione
Dopo la ricostituzione, la stabilità chimica e fisica in uso di TEPADINA è stata dimostrata per 8 ore se conservato a 2°C -8°C.

Dopo la diluizione
Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica in uso di TEPADINA è stata dimostrata per 24 ore se conservato a 2°C -8°C e per 4 ore se conservato a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto dev'essere usato immediatamente dopo la diluizione. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare i valori sopra riportati, purché la diluizione sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino non aperto
Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Dopo la ricostituzione e la diluizione
Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TEPADINA 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Flaconcino di vetro chiaro, tipo I, con tappo in gomma (clorobutilica), contenente 15 mg di tiotepa.
Confezione da 1 flaconcino.

TEPADINA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Flaconcino di vetro chiaro, tipo I, con tappo in gomma (butilica), contenente 100 mg di tiotepa.
Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di TEPADINA
Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire le procedure appropriate. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, e preferibilmente l'impiego di una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale.

Come per altri composti citotossici, è necessario prestare estrema attenzione nella manipolazione e preparazione delle soluzioni di TEPADINA, per evitare il contatto accidentale con la pelle o con le membrane della mucosa. Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale di tiotepa con le membrane della mucosa, si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua.

Ricostituzione di TEPADINA 15 mg
TEPADINA deve essere ricostituita con 1,5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili.
Usando una siringa con ago già montato, aspirare 1,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili con manovre asettiche.

Iniettare il contenuto della siringa nel flaconcino attraverso il tappo di gomma.
Rimuovere la siringa e l'ago e miscelare manualmente con inversioni ripetute.
Usare esclusivamente soluzioni incolori, prive di materiale particellare. Le soluzioni ricostituite possono mostrare occasionalmente opalescenza; dette soluzioni possono comunque essere somministrate.

Ricostituzione di TEPADINA 100 mg
TEPADINA deve essere ricostituita con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili.
Usando una siringa con ago già montato, aspirare 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili con manovre asettiche.
Iniettare il contenuto della siringa nel flaconcino attraverso il tappo di gomma.
Rimuovere la siringa e l'ago e miscelare manualmente con inversioni ripetute.
Usare esclusivamente soluzioni incolori, prive di materiale particellare. Le soluzioni ricostituite possono mostrare occasionalmente opalescenza; queste soluzioni possono comunque essere somministrate.

Ulteriore diluizione nella sacca per infusione
La soluzione ricostituita è ipotonica e deve essere ulteriormente diluita prima della somministrazione in 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni (1 000 mL se la dose è maggiore di 500 mg) o in un volume appropriato di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni al fine di ottenere una concentrazione finale di TEPADINA tra 0,5 e 1 mg/mL.

Somministrazione
La soluzione per infusione di TEPADINA deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di materiale particellare previamente alla somministrazione. Le soluzioni contenenti precipitato devono essere scartate.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni.
La soluzione per infusione deve essere somministrata ai pazienti mediante un set di infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm. Il filtraggio non altera il potere della soluzione.

Smaltimento
TEPADINA è esclusivamente monouso.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010
Data del rinnovo più recente: 17 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEPADINA 400 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una sacca contiene 400 mg di tiotepa.
Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.

Eccipiente con effetti noti
Quando ricostituita, ogni sacca contiene 1 418 mg (61,6 mmol) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.
Polvere: polvere bianca.
Solvente: soluzione limpida, praticamente priva di materiale particellare visibile, pH 4,5-7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TEPADINA è indicata, in associazione con altri medicinali chemioterapici:
- con o senza irradiazione corporea totale (TBI), come regime di condizionamento precedente al trapianto allogenico o autologo di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti e pediatrici con patologie ematologiche;
- quando la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di HPCT è adeguata al trattamento di tumori solidi in pazienti adulti e pediatrici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di TEPADINA dev'essere supervisionata da un medico esperto nel regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Posologia

TEPADINA è somministrata a dosaggi diversi, in associazione con altri medicinali chemioterapici, prima dell'HPCT in pazienti con patologie ematologiche o tumori solidi.

La posologia indicata di TEPADINA, nei pazienti adulti e pediatrici, dipende dal tipo di HPCT (autologo o allogenico) e dalla patologia.

Adulti

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m^2/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m^2/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LINFOMA
La dose raccomandata varia da 125 mg/m^2/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m^2/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa massima di 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE
La dose raccomandata è 185 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
MIELOMA MULTIPLO
La dose raccomandata varia da 150 mg/m^2/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 120 mg/m^2/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 2 fino a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
CARCINOMA MAMMARIO
La dose raccomandata varia da 120 mg/m^2/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 3 a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TUMORI CEREBRALI
La dose raccomandata varia da 125 mg/m^2/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 3 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
CARCINOMA OVARICO
La dose raccomandata è 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TUMORI A CELLULE GERMINALI
La dose raccomandata varia da 150 mg/m^2/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 185 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m^2/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m^2 (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LINFOMA
La dose raccomandata nel linfoma è 370 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
MIELOMA MULTIPLO
La dose raccomandata è 185 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 185 mg/m^2 (5 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LEUCEMIA
La dose raccomandata varia da 185 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m^2/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m^2 (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TALASSEMIA
La dose raccomandata è 370 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazione pediatrica

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 150 mg/m^2/giorno (6 mg/kg/giorno) a 350 mg/m^2/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TUMORI CEREBRALI
La dose raccomandata varia da 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) a 350 mg/m^2/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m^2 (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
LEUCEMIA
La dose raccomandata è 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
TALASSEMIA
La dose raccomandata varia da 200 mg/m^2/giorno (8 mg/kg/giorno) a 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

CITOPENIA REFRATTARIA
La dose raccomandata è 125 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m^2 (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
MALATTIE GENETICHE
La dose raccomandata è 125 mg/m^2/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.
ANEMIA DREPANOCITICA
La dose raccomandata è 250 mg/m^2/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m^2 (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Non è stato effettuato alcuno studio su pazienti con compromissione renale. A causa della ridotta escrezione urinaria di tiotepa e dei suoi metaboliti, non si consiglia di modificare il dosaggio nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale. Si raccomanda comunque cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica
Tiotepa non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Poiché tiotepa viene principalmente metabolizzato attraverso il fegato, si raccomanda cautela al momento di usare tiotepa in pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, in particolare in quelli con compromissione severa. Non si consiglia di modificare il dosaggio nel caso di alterazioni transitorie dei parametri epatici (vedere paragrafo 4.4).

Anziani
La somministrazione di tiotepa non è stata specificamente studiata nei pazienti anziani. Negli studi clinici, tuttavia, a pazienti di età superiore ai 65 anni è stata somministrata la stessa dose cumulativa degli altri pazienti. Non è stato ritenuto necessario modificare il dosaggio.

Modo di somministrazione
TEPADINA dev'essere somministrata da un operatore sanitario qualificato esclusivamente per infusione endovenosa della durata di 2-4 ore attraverso un catetere venoso centrale.
La sacca deve essere rimossa dall'involucro di alluminio solo immediatamente prima dell'uso.
Se necessario, deve essere eseguito un aggiustamento della dose di TEPADINA in base all'applicazione specifica.
Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia superiore a 400 mg ma inferiore ad un multiplo di tale valore, l'utilizzatore deve aggiungere i mg necessari dai flaconcini di TEPADINA usando la porta dedicata a TEPADINA 400 mg.
Nel caso in cui la dose calcolata richiesta sia inferiore a 400 mg, l'utilizzatore deve rimuovere i mg non necessari dalla soluzione da 1 mg/mL completamente ricostituita o deve impostare una pompa da infusione con la quantità in mL di medicinale da somministrare.
Per le istruzioni sulla ricostituzione e successiva diluizione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale con le membrane della mucosa si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua (vedere paragrafo 6.6).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo.
Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
Uso concomitante con il vaccino contro la febbre gialla e con vaccini a virus vivi o vaccini batterici (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'effetto del trattamento con tiotepa al dosaggio e secondo la posologia consigliati è una profonda mielosoppressione osservabile in tutti i pazienti. Potrebbero quindi svilupparsi grave granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o una combinazione delle stesse. Durante il trattamento e fino al recupero, deve essere monitorata frequentemente la conta completa delle cellule ematiche, inclusi la conta leucocitaria differenziale e i conteggi piastrinici. Effettuare la terapia di supporto (piastrine e ed eritrociti) e utilizzare fattori di crescita come il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) secondo le indicazioni mediche. Si raccomanda di effettuare giornalmente il conteggio dei leucociti e delle piastrine durante la terapia con tiotepa e dopo il trapianto per almeno 30 giorni.

Deve essere considerato l'impiego profilattico o empirico di anti-infettivi (batterici, micotici, virali) per la prevenzione e il trattamento delle infezioni durante il periodo neutropenico.

Tiotepa non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. Poiché tiotepa è metabolizzato soprattutto attraverso il fegato, si raccomanda particolare attenzione nel trattamento con tiotepa in pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, soprattutto in quelli con insufficienza grave. Nel trattamento di questi pazienti si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli sierici delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina nei giorni successivi al trapianto, per rilevare precocemente un'epatotossicità.

I pazienti sottoposti precedentemente a radioterapia, superiore o pari a tre cicli di chemioterapia, o a un precedente trapianto di cellule progenitrici, potrebbero presentare un fattore di rischio maggiore di sindromi veno-occlusive epatiche (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di malattia cardiaca, e di monitorare regolarmente la funzionalità cardiaca nei pazienti trattati con tiotepa.

Durante la terapia con tiotepa, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di patologie renali ed è opportuno considerare un monitoraggio periodico della funzionalità renale.

Tiotepa potrebbe indurre tossicità polmonare, che può essere additiva agli effetti prodotti da altri agenti citotossici (busulfan, fludarabina e ciclofosfamide) (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti trattati in precedenza con irradiazione cerebrale o cranio spinale sono a rischio di gravi reazioni tossiche (per es. encefalopatia).

Il paziente deve essere informato dell'aumentato rischio di induzione di un secondo tumore maligno provocato dall'uso di tiotepa, noto carcinogeno per l'uomo.

L'uso concomitante con vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per i vaccini contro la febbre gialla), fenitoina e fosfenitoina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamide se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. TEPADINA dev'essere somministrata dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamide (vedere paragrafo 4.5).

Durante l'uso concomitante di tiotepa e degli inibitori di CYP2B6 oppure CYP3A4, è necessario effettuare un accurato monitoraggio clinico dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti uomini di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia, e di non procreare durante il trattamento e nell'anno successivo alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Questo medicinale contiene 1 418 mg (61,6 mmol) di sodio per sacca, equivalente al 70,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS pari a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Specifiche interazioni con tiotepa
I vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Tiotepa sembra essere metabolizzato attraverso CYP2B6 e CYP3A4. La somministrazione in concomitanza a inibitori di CYP2B6 (per esempio clopidogrel e ticlopidina) oppure CYP3A4 (per esempio antimicotici azolici, macrolidi come l'eritromicina, la claritromicina, la telitromicina e gli inibitori della proteasi) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di tiotepa e potenzialmente ridurre le concentrazioni del metabolita attivo TEPA. La somministrazione in concomitanza a induttori del citocromo P450 (come la rifampicina, la carbamazepina e il fenobarbital) può aumentare il metabolismo di tiotepa producendo un incremento delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo. Quindi è necessario un attento monitoraggio clinico dei pazienti durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Tiotepa è un debole inibitore di CYP2B6 e quindi potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso CYP2B6, come l'ifosfamide, il tamoxifen, il bupropione, l'efavirenz e la ciclofosfamide. CYP2B6 catalizza la conversione metabolica della ciclofosfamide nella sua forma attiva 4-idrossiciclofosfamide (4-OHCP) e la somministrazione in concomitanza a tiotepa potrebbe quindi ridurre le concentrazioni della 4-OCHP attiva. E' perciò necessario svolgere un monitoraggio clinico durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Controindicazioni sull'uso concomitante
Vaccino contro la febbre gialla: rischio di malattia generalizzata ad esito fatale indotta da vaccino.

Più in generale, i vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Impiego concomitante controindicato
Vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per il vaccino contro la febbre gialla): rischio di malattia sistemica, potenzialmente fatale. Il rischio è più alto nei pazienti già immunocompromessi a causa della malattia di base.

In alternativa usare un vaccino inattivato ove disponibile (poliomielite).

Fenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni dovuto ad un minor assorbimento gastrointestinale della fenitoina indotto da medicinali citotossici oppure rischio di potenziamento della tossicità e di perdita di efficacia dei medicinali citotossici a causa del maggiore metabolismo epatico indotto dalla fenitoina.

Impiego concomitante da valutare
Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di malattia linfoproliferativa.

Gli agenti chemioterapici alchilanti, tiotepa compreso, inibiscono le pseudocolinesterasi plasmatiche del 35%-70%. L'azione della succinilcolina può essere prolungata da 5 a 15 minuti.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamide se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. TEPADINA dev'essere somministrata dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamide.

L'impiego concomitante di tiotepa e altri agenti mielosoppressori o mielotossici (cioè ciclofosfamide, melfalan, busulfan, fludarabina, treosulfan) può potenziare il rischio di reazioni ematologiche avverse a causa della sovrapposizione dei profili di tossicità di questi medicinali.

Interazioni comuni a tutti gli agenti citotossici
Visto l'aumento del rischio di trombosi nei pazienti con malattie maligne, l'impiego di trattamenti anticoagulanti è piuttosto frequente. L'alta variabilità interindividuale dello stato di coagulazione nel corso di malattie maligne, e la potenziale interazione tra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale richiedono, se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti orali, un più frequente monitoraggio dell'INR (Rapporto internazionale normalizzato).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile /Contraccezione negli uomini e nelle donne
Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento; è necessario effettuare un test di gravidanza prima di cominciare il trattamento. I pazienti di sesso maschile non devono procreare durante il trattamento e nell'anno successivo all'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza
Non vi sono dati riguardanti l'uso di tiotepa in gravidanza. Negli studi preclinici, come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa ha dimostrato di provocare letalità embriofetale e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, tiotepa è controindicato in gravidanza.

Allattamento
Non è noto se tiotepa sia secreto nel latte materno. A causa delle sue proprietà farmacologiche e della sua potenziale tossicità nei neonati/nei bambini allattati al seno, l'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento con tiotepa.

Fertilità
Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti di sesso maschile di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TEPADINA compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. E'probabile che alcune reazioni avverse di tiotepa come vertigini, cefalea e visione offuscata possano alterare tale capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di tiotepa è stata esaminata analizzando gli eventi avversi segnalati dai dati pubblicati in studi clinici. In questi studi, a un totale di 6 588 pazienti adulti e 902 pazienti pediatrici è stato somministrato tiotepa per il regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Sono state prese in considerazione gravi tossicità a livello ematologico, epatico e respiratorio come previste conseguenze del regime di condizionamento e del processo di trapianto. Queste comprendono infezioni e Graft Versus Host Disease (GVHD) che, pur non essendo strettamente correlate, sono state le cause principali di morbilità e mortalità, soprattutto nell'HPCT allogenico.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nei vari regimi di condizionamento con tiotepa sono: infezioni, citopenia, GvHD acuta e GvHD cronica, patologie gastrointestinali, cistite emorragica e infiammazione delle mucose.

Leucoencefalopatia
In seguito a trattamento con tiotepa sono stati osservati casi di leucoencefalopatia sia nel paziente adulto che nel paziente pediatrico precedentemente sottoposto a multiple linee di chemioterapia, inclusi il metotressato e la radioterapia. Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Adulti

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti adulti in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, (<1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni	Sensibilità alle infezioni aumentata Sepsi		Sindrome da shock tossico	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario	Malattia acuta del trapianto contro l'ospite Malattia cronica del trapianto contro l'ospite	Ipersensibilità		
Patologie endocrine		Ipopituitarismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Appetito ridotto Iperglicemia			
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale Alterazioni dello stato mentale	Ansia	Delirio Nervosismo Allucinazione Agitazione	

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea Visione offuscata Encefalopatia Convulsione Parestesia	Aneurisma intracranico Disturbo extrapiramidale Disturbo cognitivo Emorragia cerebrale		Leucoencefalopatia
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Cataratta		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso Ototossicità Tinnito			
Patologie cardiache	Aritmia	Tachicardia Insufficienza cardiaca	Cardiomiopatia Miocardite	
Patologie vascolari	Linfedema Ipertensione	Emorragia Embolia		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sindrome della polmonite idiopatica Epistassi	Edema polmonare Tosse Polmonite	Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Esofagite Vomito Diarrea Dispepsia Dolore addominale Enterite Colite	Stipsi Perforazione gastrointestinale Ileo	Ulcera gastrointestinale	
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica Epatomegalia Ittero			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito Alopecia	Eritema	Disturbo della pigmentazione Psoriasi eritrodermica	Gravi reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale Mialgia Artralgia			
Patologie renali e urinarie	Cistite emorragica	Disuria Oliguria		

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
		Insufficienza renale Cistite Ematuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Azoospermia Amenorrea Emorragia vaginale	Sintomi di menopausa Infertilità femminile Infertilità maschile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Astenia Brividi Edema generalizzato Infiammazione in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Infiammazione della mucosa	Insufficienza multi-organo Dolore		
Esami diagnostici	Peso aumentato Bilirubina ematica aumentata Transaminasi aumentate Amilasi ematica aumentata	Creatinina ematica aumentata Urea ematica aumentata Gamma-glutamiltransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata		

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti pediatrici in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Sensibilitàalle infezioni aumentata Sepsi	Porpora trombocitopenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario	Malattia acuta del trapianto contro l'ospite Malattia cronica del trapianto contro l'ospite		
Patologie endocrine	Ipopituitarismo Ipogonadismo Ipotiroidismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici	Alterazioni dello stato mentale	Disturbo mentale dovuto alla condizione medica generale	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Encefalopatia Convulsione Emorragia cerebrale Compromissione della memoria Paresi	Atassia	Leucoencefalopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso		
Patologie cardiache	Arresto cardiaco	Insufficienza cardiovascolare Insufficienza cardiaca	
Patologie vascolari	Emorragia	Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite	Sindrome idiopatica di polmonite Emorragia polmonare Edema polmonare Epistassi Ipossia Arresto respiratorio	Ipertensione arteriosa polmonare

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Vomito Diarrea Dolore addominale	Enterite Ostruzione intestinale	
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica	Insufficienza epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Eritema Desquamazione Disturbo della pigmentazione		Gravi reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Ritardo di crescita		
Patologie renali e urinarie	Disturbi della vescica	Insufficienza renale Cistite emorragica	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Infiammazione della mucosa Dolore Insufficienza multi-organo		
Esami diagnostici	Bilirubina ematica aumentata Transaminasi aumentate Creatinina ematica aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata	Urea ematica aumentata Elettroliti ematici anomali Rapporto del tempo di protrombina aumentato	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio con tiotepa. Le reazioni avverse più importanti attese in caso di sovradosaggio sono la mieloablazione e la pancitopenia.
Non esiste antidoto noto per tiotepa.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Effettuare un attento monitoraggio dello situazione ematologica e adottare efficaci misure di supporto secondo le indicazioni mediche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici, sostanze alchilanti, codice ATC: L01AC01

Meccanismo d'azione
Tiotepa è un agente citotossico di tipo polifunzionale, correlato chimicamente e farmacologicamente alla mostarda azotata. L'azione radiomimetica del tiotepa si esplica molto verosimilmente attraverso il rilascio di radicali etileniminici i quali, analogamente a quanto si osserva con la radioterapia, provocano la rottura dei legami del DNA, per esempio, mediante alchilazione della guanina in posizione N-7, con separazione della base purinica dallo zucchero e liberazione di guanine alchilate.

Efficacia e sicurezza clinica
Il regime di condizionamento deve assicurare la citoriduzione e teoricamente l'eradicazione della malattia. L'ablazione del midollo rappresenta la tossicità limitante la dose di tiotepa, consentendo una significativa intensificazione del dosaggio con l'infusione nell'HPCT autologo. Nell'HPCT allogenico, il regime di condizionamento dev'essere sufficientemente immunosoppressivo e mieloablativo per evitare il rigetto del trapianto. Per le sue caratteristiche altamente mieloablative, tiotepa potenzia l'immunosoppressione e la mieloablazione del ricevente, rafforzando così l'attecchimento; ciò compensa la perdita degli effetti GvL correlati a GvHD. In qualità di agente alchilante, tiotepa causa una maggiore inibizione della crescita di cellule tumorali *in vitro* con il minimo aumento nella concentrazione del medicinale. Per la sua mancanza di tossicità extramidollare, benché l'intensificazione del dosaggio superi le dosi mielotossiche, tiotepa viene usato da decenni in associazione con altri medicinali chemioterapici prima di HPCT autologhi e allogenici.
Si riassumono i risultati degli studi clinici pubblicati a sostegno dell'efficacia di tiotepa:

HPCT autologo
Patologie ematologiche
Attecchimento: I regimi di condizionamento che comprendono tiotepa si sono dimostrati mieloablativi.
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): La percentuale di sopravvivenza libera da malattia stimata a cinque anni è stata del 43%, a conferma che i trattamenti condizionanti con tiotepa, in seguito a un HPCT autologo, sono strategie terapeutiche efficaci per trattare i pazienti con patologie ematologiche.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno pari al 60% o inferiori, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni dei regimi di condizionamento valutati, sono stati riscontrati anche tassi di recidiva inferiori al 60% dopo 5 anni.
Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 29% all'87% con un follow-up compreso tra i 22 e i 63 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto (TRM)*: sono stati riscontrati valori di RRM varianti dal 2,5% al 29%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 21% dopo 1 anno, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.
Tumori solidi
Attecchimento: I regimi di condizionamento con tiotepa si sono dimostrati mieloablativi.
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT autologo sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti con tumori solidi.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 60%, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva pari al 35% e al 45% rispettivamente dopo 5 anni e dopo 6 anni.
Sopravvivenza globale: L'OS variava dal 30% all'87% con un follow-up compreso tra gli 11,7 e gli

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

87 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto (TRM)*: sono stati riscontrati valori di RRM varianti dallo 0% al 2%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 7,4% confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti con tumori solidi.

HPCT allogenico
Patologie ematologiche
Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto (92%-100%) in tutti i regimi di condizionamento e si è ritenuto che esso si sia verificato nei tempi previsti. Si può quindi concludere che i regimi di condizionamento con tiotepa sono mieloablativi.
GvHD (Malattia del trapianto contro l'ospite): tutti i regimi di condizionamento valutati hanno assicurato una bassa incidenza di GvHD acuta, grado III-IV (dal 4% al 24%).
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno e fino a 5 anni confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti affetti da patologie ematologiche.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 40% (che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia). In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva inferiori al 40% dopo 5 anni e 10 anni.
Sopravvivenza globale: L'OS variava dal 31% all'81% con un follow-up compreso fra i 7,3 e i 120 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto (TRM)*: sono stati riscontrati valori bassi, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.

Popolazione pediatrica

HPCT autologo
Tumori solidi
Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto in tutti i regimi di condizionamento con tiotepa.
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Con un follow-up compreso da 36 a 57 mesi, la DFS variava dal 46% al 70% negli studi riportati. Dal momento che tutti i pazienti sono stati trattati per tumori solidi ad alto rischio, i risultati della DFS confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito ad HPCT autologo costituiscono strategie terapeutiche efficaci per trattare pazienti pediatrici con tumori solidi.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento riscontrati con tiotepa, i tassi di recidiva dopo 12-57 mesi variavano dal 33% al 57%. Dal momento che tutti i pazienti soffrono di tumori solidi a prognosi sfavorevole o in recidiva, questi tassi sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa.
Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 17% all'84% con un follow-up compreso tra 12,3 e 99,6 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto* (*TRM)*: sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 26,7%. I valori di TRM oscillavano tra lo 0% e il 18%, a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti pediatrici con tumori solidi.

HPCT allogenico
Patologie ematologiche
Attecchimento: L'attecchimento è stato ottenuto con tutti i regimi di condizionamento con tiotepa valutati, con un tasso di successo pari al 96% - 100%. Il recupero ematologico avviene nei tempi previsti.
Sopravvivenza libera da malattia (DFS): Sono state riportate percentuali del 40% - 75% con follow-up superiore a 1 anno. I risultati relativi alla DFS confermano che il regime di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico rappresenta una strategia terapeutica efficace per trattare pazienti pediatrici affetti da patologie ematologiche.
Recidiva: In tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, i tassi di recidiva variavano dal 15% al

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

44%. Questi dati sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa in tutte le patologie ematologiche.
Sopravvivenza globale (OS): L'OS variava dal 50% al 100% con un follow-up compreso tra 9,4 e 121 mesi.
Mortalità correlata al regime (RRM) e *Mortalità correlata al trapianto* (*TRM)*: sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 2,5%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 30% a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti pediatrici affetti da patologie ematologiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Tiotepa è assorbito dal tratto gastrointestinale in modo incerto: l'instabilità acida impedisce la somministrazione orale di tiotepa.

Distribuzione
Tiotepa è un composto altamente lipofilico. Dopo la somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche del principio attivo seguono un modello a due compartimenti con una rapida fase di distribuzione. Tiotepa è caratterizzata da un alto volume di distribuzione che, secondo i dati riscontrati, varia da 40,8 L/m^2 a 75 L/m^2, che indica la distribuzione nell'acqua totale corporea. Il volume di distribuzione apparente di tiotepa sembra indipendente dalla dose somministrata. La frazione non legata alle proteine plasmatiche è pari al 70-90%; è stato riscontrato un legame non significativo di tiotepa alle gammaglobuline e un minimo legame albuminico (10-30%).
In seguito alla somministrazione endovenosa, l'esposizione del medicinale nel LCR è quasi equivalente a quella ottenuta nel plasma; il rapporto medio delle AUC LCR/plasma per tiotepa è 0,93. Le concentrazioni LCR e plasmatiche di TEPA, il principale metabolita attivo di tiotepa, superano le concentrazioni del tiotepa stesso.

Biotrasformazione
Tiotepa è soggetto a un metabolismo epatico rapido e ampio e, entro un'ora dall'infusione, è stato possibile individuare i metaboliti nelle urine. I metaboliti sono agenti alchilanti attivi ma il ruolo che svolgono nell'attività antitumorale di tiotepa rimane da chiarire. Tiotepa è soggetto a desolforazione ossidativa attraverso le famiglie isoenzimatiche CYP2B e CYP3A del citocromo P450 fino al principale metabolita attivo TEPA (trietilenefosforamide). La quantità totale escreta di tiotepa e dei suoi metaboliti identificati rappresenta il 54-100% dell'attività alchilante totale, a dimostrazione della presenza di altri metaboliti alchilanti. Durante la conversione dei GSH-coniugati in N-acetilcisteina coniugati, si formano GSH-, cisteinilglicina- e cisteina- coniugati. Questi metaboliti non si trovano nell'urina e, se si formano, sono probabilmente escreti nella bile o come metaboliti intermedi rapidamente convertiti in tiotepa mercapturato.

Eliminazione
La clearance totale di tiotepa variava da 11,4 a 23,2 L/h/m^2. L'emivita di eliminazione variava da 1,5 a 4,1 ore. I metaboliti identificati TEPA, monoclorotepa e tiotepa mercapturato vengono tutti escreti nell'urina. L'escrezione urinaria di tiotepa e TEPA è quasi completa dopo 6 e 8 ore rispettivamente. Il recupero urinario medio di tiotepa e dei suoi metaboliti è dello 0,5% per il medicinale inalterato e monoclorotepa, e dell'11% per TEPA e il tiotepa mercapturato.

Linearità/Non linearità
Non vi sono chiare prove di saturazione dei meccanismi di clearance metabolica ad alti dosi di tiotepa.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di tiotepa ad alte dosi nei bambini di età compresa fra i 2 e i 12 anni di età non sembra variare rispetto a quella riportata nei bambini a cui vengono somministrati 75 mg/m^2 o negli adulti a cui si somministrano simili dosaggi.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Compromissione renale
Gli effetti della compromissione renale sull'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

Compromissione epatica
Gli effetti della compromissione epatica sul metabolismo e l'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi convenzionali di tossicità acuta e per dosi ripetute.
E' stata dimostrata la genotossicità di tiotepa *in vitro* e *in vivo*, e la sua carcinogenicità nei topi e nei ratti.
E' stato inoltre dimostrato che tiotepa compromette la fertilità e interferisce con la spermatogenesi nei topi maschi, e compromette la funzione ovarica nei topi femmina. È teratogeno nei topi e nei ratti, e letale per il feto nei conigli. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi inferiori rispetto a quelli impiegati negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Non presenti.

Solvente
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

TEPADINA è instabile in ambiente acido.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Sacca inattivata
2 anni.

Dopo l'attivazione della sacca e la ricostituzione

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo l'attivazione e la ricostituzione.

La stabilità chimica, fisica e microbiologica del prodotto ricostituito nella sacca attivata è stata dimostrata per 4 ore ad una temperatura di 25°C.
Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare i valori sopra riportati, purché la ricostituzione sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere la sacca nell'involucro di alluminio per proteggere il medicinale dall'attivazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TEPADINA è fornito in una sacca dotata di due camere, una contenente 400 mg di polvere e l'altra contenente 400 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

La sacca è fatta di un copolimero a blocchi costituto da un multistrato di poliolefine/stirene ed è assemblata con tre tubi dello stesso materiale poliolefine/stirene, dotati dei seguenti vari sistemi di chiusura:

- porta Twist off(polipropilene);
- connettore con tappo di chiusura composto da una chiusura luer lock (silicone/policarbonato) e tappo connettore (polipropilene);
- porta cieca in propilene, usata solo durante la fabbricazione (liofilizzazione), dotata di tappo in clorobutile per liofilizzazione e sigillata con un sigillo flip-off di alluminio.

Ogni sacca è confezionata in un involucro di alluminio.

Confezione da 1 sacca.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di TEPADINA
Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire le procedure appropriate. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, e preferibilmente l'impiego di una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale.

Come per altri composti citotossici, è necessario prestare estrema attenzione nella manipolazione e preparazione delle soluzioni di TEPADINA, per evitare il contatto accidentale con la pelle o con le membrane della mucosa. Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale di tiotepa con le membrane della mucosa, si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua.

Attivazione e ricostituzione
TEPADINA 400 mg deve essere ricostituito con 400 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). La soluzione finale ricostituita si ottiene dopo aver rotto il sigillo rimovibile della sacca a doppia camera ed averne miscelato i contenuti (polvere e solvente) fino alla completa dissoluzione della polvere.

Dopo la ricostituzione con il solvente, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di tiotepa.
Devono essere usate solo le soluzioni incolori, prive di materiale particellare.

Aggiustamento della dose calcolato in base alla posologia (paragrafo 4.2)
Per assicurare la dose da somministrare, può essere necessario un aggiustamento mediante rimozione o aggiunta di soluzione nel modo seguente:

- *rimozione (se la dose richiesta è inferiore a 400 mg)*
  rimuovere un volume appropriato di soluzione ricostituita (1 mg/mL), in base a quanto necessario, con una siringa graduata usando la porta luer (Passaggio 5 delle Istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo) o impostare una pompa da infusione con la quantità in mL di medicinale da somministrare;

- *aggiunta (se la dose richiesta è maggiore di 400 mg)*

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

il volume appropriato di soluzione ricostituita prelevato dai flaconcini di TEPADINA 15 mg o 100 mg (10 mg/mL) deve essere trasferito nella sacca da infusione di TEPADINA 400 mg tramite la porta luer dedicata (Passaggio 5 delle Istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo).

Somministrazione
La soluzione per infusione di TEPADINA deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di materiale particellare previamente alla somministrazione. Le soluzioni contenenti precipitato devono essere scartate.
Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni.
La soluzione per infusione deve essere somministrata ai pazienti mediante un set di infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm. Il filtraggio non altera il potere della soluzione.

Smaltimento
TEPADINA è esclusivamente monouso.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/622/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010
Data del rinnovo più recente: 17 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu .

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).