

تینوپا[®] تیوتپا

پودر برای تهیه محلول غلیظ جهت تزریق

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه
راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف تینوپا® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی تینوپا® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است دربرگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com مراجعه فرمایید.



تینوپا® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما تینوپا® و نام ژنریک آن تیوتپا است. تینوپا® یک داروی ضد سرطان است که در رشد و گسترش سلول‌های سرطانی در بدن اختلال ایجاد می‌کند. این دارو به شکل پودر لیوفیلیزه استریل بوده و به صورت بسته‌بندی‌های تک‌عددی موجود می‌باشد. هر ویال تینوپا® حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم تیوتپا به عنوان ماده موثره می‌باشد.



تینوپا® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

تینوپا® در بیماران خردسال مبتلا به کلاس ۳ تالاسمی بتا جهت جلوگیری از رد پیوند مغز استخوان و در بزرگسالان در درمان سرطان تخمدان، سینه و مثانه تجویز می‌گردد. تینوپا® ممکن است در درمان بیماری‌های دیگری که در اینجا به آن‌ها اشاره نشده است نیز به کار رود.



چه افرادی نباید تینوپا® را دریافت کنند؟

- داروی تینوپا® در موارد زیر نباید مصرف شود:
- افرادی که در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به تیوتپا را داشته‌اند.
 - استفاده همزمان با واکسن‌های زنده یا ضعیف‌شده.



قبل از دریافت داروی تینوپا® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه‌ی واکنش حساسیتی به تیوتپا را داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری را داشته‌اید و همچنین علامتی از حساسیت را تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس‌خس سینه، خستگی، سرفه، تورم صورت، زبان، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛

- اگر تا به حال دارو و یا هر روش درمانی دیگری مانند رادیوتراپی و شیمی‌درمانی برای سرطان یا هر دارویی که باعث ضعیف شدن سیستم ایمنی می‌شود را دریافت کرده‌اید؛
- در صورت داشتن بیماری‌های کبدی؛
- در صورت داشتن بیماری‌های کلیوی؛
- در صورت داشتن بیماری‌های قلبی؛
- در صورت داشتن بیماری‌های ریوی؛
- در صورت داشتن مشکلات مرتبط با مغز استخوان؛
- اگر باردار هستید یا قصد باردار شدن دارید؛ زیرا این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود؛
- اگر در دوران شیردهی هستید یا قصد انجام این کار را دارید؛
- با توجه به احتمال اثرگذاری این دارو بر قدرت باروری زنان و مردان، در صورتیکه تصمیم به بچه‌دار شدن بعد از قطع مصرف دارو را دارید به پزشک خود اطلاع دهید؛

- تیوتپا ممکن است با دیگر داروهای مصرفی شما تداخل داشته باشد؛ اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید. داروهای زیادی مانند داروهای که در درمان HIV، عفونت و تشنج استفاده می‌شوند، می‌توانند با تیوتپا تداخل داشته باشند.



ایمنی مصرف تینوپا® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

تینوپا® در دوران بارداری نباید مصرف شود. این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود. خانم‌های مصرف‌کننده این دارو باید از باردار شدن در دوران مصرف تینوپا® تا حداقل ۶ ماه پس از دریافت آخرین دوز دارو جلوگیری نمایند. چنان‌چه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید. آقایان مصرف‌کننده تینوپا® که شریک جنسی آن‌ها در سن

باروری قرار دارند، برای جلوگیری از بارداری شریک جنسی خود در طول درمان و تا یک سال پس از خاتمه مصرف دارو باید از روش‌های پیشگیری از بارداری استفاده نمایند. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد بارداری اتفاق افتاد، فوراً پزشک خود را آگاه کنید. در خصوص مدت زمان دقیق مورد نیاز برای جلوگیری از بارداری پس از پایان درمان می‌توانید با پزشک خود مشورت نمایید.

تینوپا® می‌تواند اثر منفی روی قدرت باروری خانم‌ها و آقایان داشته باشد. در صورتی که در این خصوص دغدغه دارید، با پزشک خود مشورت کنید.

آقایان مصرف‌کنند تینوپا® می‌توانند در خصوص لزوم ذخیره اسپرم پیش از آغاز درمان، با پزشک خود مشورت نمایند.

مصرف تینوپا® در دوران شیردهی ممنوع است. در مورد مدت زمان دقیق مورد نیاز برای عدم شیردهی پس از خاتمه درمان، با پزشک خود مشورت نمایید.

نپا آیا تینوپا® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی‌که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده و یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا تینوپا® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. از جمله این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- مصرف همزمان تینوپا® و سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی

- مصرف همزمان تینوپا® و سایر درمان‌هایی که در سرطان استفاده می‌شوند مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی

- مصرف همزمان تینوپا® و داروهای مورد مصرف در درمان HIV و عفونت

- مصرف همزمان تینوپا® با واکسن‌های زنده یا ضعیف شده

تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی تینوپا® نیست، لذا در خصوص تمام داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.



تینوپا® چگونه تجویز می‌شود؟

- تینوپا® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می‌شود.
- پزشک شما مقدار مصرفی و فواصل تجویز دارو را به شما خواهد گفت.
- اگر ضمن تزریق تینوپا®، دارو روی پوست شما نشسته است، بلافاصله محل باید با آب و صابون شسته شود.
- طی درمان با این دارو پزشک برای شما آزمایش خون درخواست می‌نماید و بر اساس نتایج آن پیشرفت درمان را بررسی و عوارض ناخواسته‌ی دارو را مشخص می‌کند.
- قبل از مصرف تینوپا® در هر دوره از درمان حتماً از بارداری نبودن خود مطمئن شوید.

- تینوپا® ممکن است همراه با داروهای دیگر در درمان سرطان تجویز شود. بنابراین ممکن است برای شما داروهای دیگری جهت جلوگیری از حالت تهوع، استفراغ و عفونت تجویز شود.
- این دارو، سوزن و سرنگ‌های مربوط به آن را دور از دسترس کودکان و حیوانات خانگی قرار دهید. همچنین از مصرف مجدد سوزن، سرنگ و سایر وسایل به کار رفته جهت تزریق تینوپا® خودداری نمایید.

- چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف تینوپا® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

نحوه آماده‌سازی محلول تینوپا® برای تزریق وریدی به چه صورت است؟ (ویژه کادر درمان)



- جهت محلول‌سازی اولیه از ۱۵ میلی‌گرم پودر تینوپا® می‌بایست ۱/۵ میلی‌لیتر آب سترون قابل تزریق را به یک ویال اضافه نمایید.

جهت محلول‌سازی اولیه از ۱۰۰ میلی‌گرم پودر تینوپا® می‌بایست ۱۰ میلی‌لیتر آب سترون قابل تزریق را به یک ویال اضافه نمایید. جهت آماده‌سازی محلول اولیه از تکنیک آسپتیک استفاده نمایید و با سر و ته کردن‌های مکرر ویال، پودر را به صورت کامل حل نمایید.

محلول غلیظ آماده شده می‌بایست فاقد هرگونه ذره خارجی باشد. این محلول غلیظ می‌تواند شفاف یا اندکی کدر باشد. در صورت ایجاد رسوب در محلول پس از محلول‌سازی و یا مشاهده کدورت بالا، از استفاده کردن محلول غلیظ خودداری نمایید.

پیش از مصرف، این محلول غلیظ باید با حجم مناسب از محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد تا غلظت ۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر رقیق گردد. محلول تزریقی می‌بایست از جهت عدم وجود ذرات معلق و تغییر رنگ مورد بررسی قرار گیرد و بلافاصله پس از آماده‌سازی تزریق شود.

این دارو پس از محلول‌سازی و رقیق‌سازی، با توجه به نوع

بیماری، می‌تواند به صورت وریدی، داخل حفره‌ای یا داخل مثنه‌ای تزریق گردد. با توجه به شیوه‌های تزریق متفاوت متناسب با کاربرد درمانی این دارو، جهت اطلاع از شیوه تزریق مناسب به تجویز پزشک معالج و دستورالعمل‌های مرتبط توجه نمایید.

دوز، فواصل تجویز و طول دوره درمان با تینوپا® چقدر است؟

دوز دارو، فواصل تجویز و طول دوره درمان بسته به نوع بیماری، وزن، عملکرد کلیه و داروهای شیمی درمانی مصرفی دیگر متفاوت است. پزشک معالج براساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد.

در طول درمان با توجه به نتایج تست‌های خونی و قلبی صورت گرفته از شما، ممکن است دوز دارو تعدیل گردد. در صورت سوالات بیشتر در این زمینه با پزشک خود مشورت کنید.



در صورت مصرف بیش از حد تینوپا® چه باید کرد؟

از آنجا که داروی تینوپا® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

در صورت بروز هرگونه مشکل، بلافاصله پزشک یا پرستار خود را در جریان بگذارید.



در صورت فراموشی مصرف یک دوز تینوپا® چه اقدامی باید انجام دهید؟

سریعا پزشک خود را از فراموشی مصرف داروی خود مطلع سازید و از دستورات پزشک برای ادامه روند درمان پیروی کنید.



طی مصرف تینوپا® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- قبل از انجام هرگونه مداخله دندانپزشکی و یا سایر

اعمال جراحی، دندانپزشک یا پزشک جراح خود را از مصرف تینوپا® مطلع نمایید. سایر اعضای کادر درمان از جمله پرستار و داروساز خود را نیز در جریان مصرف این دارو قرار دهید.

- در طول درمان، پزشک شما برای پایش وضعیت درمانی‌تان، اندازه‌گیری فشار خون، انجام آزمایش خون و سایر آزمایش‌ها را برای شما تجویز خواهد کرد. ضمن انجام مرتب آزمایش‌های تجویز شده، پزشک خود را از نتایج آن مطلع سازید.

- تینوپا® می‌تواند به مایعات بدن (ادرار، مدفوع، استفراغ) وارد شود. حداقل ۴۸ ساعت بعد از تزریق دارو از تماس این مایعات با دست و سایر سطوح بدن خود جلوگیری نمایید.

- افرادی که مراقبت از بیمار را بر عهده دارند باید در زمان نظافت مایعات بدن بیمار، حمل زباله‌ها و یا تعویض لباس و پوشینه بهداشتی بیمار از دست‌کش پلاستیکی استفاده کنند و دست‌های خود را قبل و بعد از پوشیدن دست‌کش بشویند.

- لباس و ملحفه‌ی بیمار باید به صورت جداگانه شسته شود.
- مصرف داروی تینوپا® می‌تواند باعث شود شما راحت‌تر دچار خونریزی شوید لذا از کارهایی که ریسک خونریزی را در شما بالا می‌برند اجتناب کنید. در این خصوص استفاده از مسواک نرم و ریش تراش برقی به جای تیغ توصیه می‌شود.
- با توجه به افزایش احتمال ابتلا به عفونت به دنبال مصرف داروی تینوپا®، در طول درمان به صورت مرتب دست‌های خود را بشویید و از نزدیک شدن و تماس با افراد مبتلا به عفونت، سرماخوردگی و آنفولانزا خودداری کنید.
- مصرف داروی تینوپا® می‌تواند باعث شود شما دچار تغییر رنگ پوست، خارش، تاول و پوسته پوسته شدن پوست شوید. این علائم در کشاله‌ی ران، زیربغل، نواحی چین‌دار پوست، نواحی گردن و زیر بانداژ و پانسمان بیشتر بروز می‌کند. در این خصوص استحمام مرتب (دو بار در روز) و تعویض مرتب بانداژ و پانسمان کمک‌کننده می‌باشد. طی

- مصرف این دارو هر روز ملحفه خود را عوض کنید.
- در صورت بروز هرگونه علائم خونریزی مانند کبودی، تغییر رنگ ادرار، وجود خون در مدفوع و یا تیرگی مدفوع و خونریزی بینی حتماً پزشک خود را مطلع سازید.
- از مصرف الکل خودداری کنید.
- تا زمانی که از عدم اثرگذاری این دارو بر هوشیاری و قدرت بینایی خود اطمینان حاصل نکرید از رانندگی و کار با دستگاه‌هایی که نیاز به دقت و تمرکز دارند، پرهیز کنید. این دارو در بعضی بیماران باعث بروز علائمی هم‌چون گیجی، خستگی، سردرد و تغییر در قدرت بینایی می‌گردد.
- از تزییق هرگونه واکنش بدون اطلاع پزشک خود خودداری کنید.
- مصرف این دارو ممکن است باعث قطع قاعدگی در خانم‌ها شود.
- این دارو ممکن است روی باروری تاثیر بگذارد.
- این دارو ممکن است اثر منفی روی جنین داشته باشد. قبل از مصرف دارو از باردار نبودن خود توسط تست بارداری اطمینان حاصل کنید.

- در طول درمان خود از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.



بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل کهیر، تاول، پوسته پوسته شدن پوست همراه یا بدون تب، خارش، خس خس سینه، احساس تنگی در قفسه سینه یا گلو، خشونت صدا، احساس سختی در تنفس، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان و یا گلو فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.
- در صورت بروز هرگونه علائم عفونت شامل تب، لرز، گلودرد شدید، احساس درد در گوش‌ها و سینوس‌ها، سرفه، افزایش و یا تغییر رنگ خلط، احساس درد در هنگام دفع ادرار، احساس درد در ناحیه دهان و یا زخم‌هایی که بهبود پیدا نمی‌کنند؛
- در صورت بروز هرگونه علائم خونریزی شامل سرفه یا استفراغ خونی، استفراغ قهوه‌ای رنگ، وجود خون در ادرار، سیاه، قرمز

و یا قیری شدن رنگ مدفوع، خونریزی لثه‌ها، خونریزی بینی، خونریزی غیرطبیعی واژن، وجود کبودی بدون دلیل که بزرگتر می‌شود و یا خونریزی‌ای که متوقف نمی‌شود؛

- در صورت بروز هرگونه علائم مشکلات کبدی شامل تیره شدن رنگ ادرار، احساس خستگی، بی‌اشتهایی، درد شکمی، روشن شدن رنگ مدفوع، استفراغ، زرد شدن چشم‌ها و پوست و یا افزایش وزن سریع؛
- احساس ضعف در یک طرف بدن، اختلال در صحبت کردن یا فکر کردن، تغییر در تعادل بدن، آویزان شدن یا کج شدن یک طرف صورت و یا تاری دید؛
- متوقف شدن قاعدگی؛
- احساس سوزش و درد در دهان؛
- اختلال در دفع ادرار؛
- تغییر در بینایی، چشم درد و یا سوزش شدید چشم؛
- در صورت بروز هرگونه علائم مشکلات مغزی شامل احساس

خواب‌آلودگی شدید، گیجی، تغییر در رفتار، توهم (دیدن یا شنیدن اجسام یا صداهایی که وجود خارجی ندارند)، اختلال در حافظه، تشنج، اختلال در راه رفتن و یا سردرد شدید.

نکته تینوپا® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند سایر داروها، تینوپا® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد. همچنین بسیاری از عوارض با شدت کمی در بیماران بروز می‌نماید.

- بعضی از عوارض تینوپا® عبارتند از:

- ریزش مو
- احساس گیجی، خستگی و یا ضعف
- سردرد
- درد شکمی
- ایجاد التهاب در محل تزریق

- اسهال، استفراغ، احساس سیری

عوارضی که در اینجا نام برده شدند، همه‌ی عوارض احتمالی تینوپا® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید. همچنین لیست کامل عوارض جانبی در بخش ۶ بروشور انگلیسی آورده شده است.



تینوپا® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

تینوپا® را در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد) و جهت محافظت از نور تا زمان مصرف درون جعبه نگهداری نمایید. دارو را از یخ‌زدگی محافظت نمایید.

فرآورده برای یک بار مصرف است. باقیمانده دارو را پس از مصرف دور بریزید.

تینوپا® نباید بعد از تاریخ انقضای درج شده روی آن، مصرف شود.

فرآورده سایتوتوکسیک است. مطابق با دستورالعمل‌های

داروهای سایتوتوکسیک حمل، نگهداری و مصرف شود.

نکات کلی که ضمن مصرف تینوپا® باید همواره به یاد داشته باشید:



- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری تان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف تینوپا® جز در موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله تینوپا® را دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- هیچ دارویی را از طریق فاضلاب یا زباله‌های خانگی دفع نکنید. از پزشک یا داروساز خود در مورد شیوه صحیح دفع داروهایی که دیگر استفاده نمی‌کنید، سوال کنید. این

اقدامات به حفاظت از محیط زیست کمک می‌کند.

- قبل از شروع مصرف هر داروی جدید اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- چنانچه در مورد تینوپا® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

هشدار برای اعضای کادر درمان



مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده‌سازی و کار کردن با تینوپا® نیازمند رعایت احتیاط‌های ویژه است. جهت کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید به گایدلاین‌های مفید بین‌المللی که توسط OSHA، NIOSH و ASHP ارائه شده است، و یا از اطلاعاتی که در بروشور انگلیسی فرآورده آورده شده است، استفاده بفرمایید.

تاریخ آخرین بازنگری:

می ۲۰۲۱ برابر با اردیبهشت ۱۴۰۰



دارنده پروانه ساخت: شرکت نانوفناوران دارویی الوند

آدرس: ایران، تهران، خیابان کارگرشمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کدپستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فاکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وبسایت: www.nanoalvand.com

پاسخگویی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Tinopa[®]
Thiotepa

**Powder for Concentrate for Solution
for Injection**

**Read all of this leaflet carefully for
complete instruction**

BOXED WARNING

SEVERE MYELOSUPPRESSION, CARCINOGENICITY

- THIOTEPA may cause severe marrow suppression, and high doses may cause marrow ablation with resulting infection or bleeding. Monitor hematologic laboratory parameters. Hematopoietic progenitor (stem) cell transplantation (HSCT) is required to prevent potentially fatal complications of the prolonged myelosuppression after high doses of THIOTEPA.
- THIOTEPA should be considered potentially carcinogenic in humans.

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Class 3 Beta-Thalassemia

THIOTEPA is indicated to reduce the risk of graft rejection when used in conjunction with high-dose busulfan and cyclophosphamide as a preparative regimen for allogeneic hematopoietic progenitor (stem) cell transplantation (HSCT) for pediatric patients with class 3 beta-thalassemia.

1.2. Adenocarcinoma of the Breast or Ovary

THIOTEPA is indicated for treatment of adenocarcinoma of the breast or ovary.

1.3. Malignant Effusions

THIOTEPA is indicated for controlling intracavitary effusions secondary to diffuse or localized neoplastic diseases of various serosal cavities.

1.4. Superficial Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder

THIOTEPA is indicated for treatment of superficial papillary carcinoma of the urinary bladder.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Recommended Dosage

Class 3 Beta-Thalassemia

The recommended dose of THIOTEPA in pediatric patients is two administrations of 5 mg/kg given intravenously approximately 12 hours apart on Day -6 before allogeneic HSCT in conjunction with high-dose busulfan and cyclophosphamide as outlined in Table 1. See Prescribing Information for cyclophosphamide and busulfan for information on these drugs.

Table 1: Dosage Regimen for Allogeneic HSCT in Pediatric Patients with Class 3 Beta-Thalassemia

Treatment	Day prior to transplantation										
	Day -10	Day -9	Day -8	Day -7	Day -6	Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day -0
Busulfan IV weight-based dose *	▲	▲	▲	▲							
THIOTEPA IV 5 mg/ kg twice					▲						
Cyclophosphamide IV 40 mg/kg/day						▲	▲	▲	▲		
Stem cell Infusion											▲

*Busulfan IV weight-based dose: 1.0 mg/kg every 6 hours for patients less than 9 kg; 1.2 mg/kg every 6 hours for patients 9 to 16 kg; 1.1 mg/kg every 6 hours for patients 16.1 to 23 kg; 0.95 mg/kg every 6 hours for patients 23.1 to 34 kg; 0.8 mg/kg every 6 hours for patients more than 34 kg.

Infuse THIOTEPA via a central venous catheter over 3 hours using an infusion set equipped

with a 0.2 micron in-line filter. Prior to and following each infusion, flush the catheter with approximately 5 ml sodium chloride 0.9% solution for injection. THIOTEPA is excreted through the skin of patients receiving high-dose therapy. Take precautions to prevent skin toxicity.

Adenocarcinoma of the Breast or Ovary

The recommended dose of THIOTEPA for treatment of adenocarcinoma of the breast or ovary is 0.3 to 0.4 mg/kg intravenously. Doses should be given at 1 to 4 week intervals. Initially the higher dose in the given range is commonly administered. The maintenance dose should be adjusted weekly on the basis of pretreatment control blood counts and subsequent blood counts. Maintenance doses should not be administered more frequently than weekly.

Malignant Effusions

The recommended dose of THIOTEPA for treatment of malignant effusions is 0.6 to 0.8 mg/kg intracavitary. Administration is usually effected through the same tubing which is used to remove the fluid from the cavity involved. Doses should be given at 1 to 4 week intervals. Initially the higher dose in the given range is commonly administered. The maintenance dose should be adjusted weekly on the basis of pretreatment control blood counts and subsequent blood counts. Maintenance doses should not be administered more frequently than weekly.

Superficial Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder

The recommended dose of THIOTEPA for

treatment of superficial papillary carcinoma of the urinary bladder is 60 mg in 30 to 60 mL of Sodium Chloride Injection into the bladder by catheter. The solution should be retained for 2 hours. If the patient finds it impossible to retain 60 mL for 2 hours, the dose may be given in a volume of 30 mL. The patient may be repositioned every 15 minutes for maximum area contact. The usual course of treatment is once a week for 4 weeks. The course may be repeated if necessary, but second and third courses must be given with caution since bone-marrow depression may be increased.

2.2. Preparation of Solutions

Reconstitution

Reconstitute THIOTEPA 15 mg with 1.5 ml of sterile water for injection. Using a syringe fitted

with a needle, aseptically withdraw 1.5 ml of sterile water for injection. Inject the content of the syringe into the vial through the rubber stopper. Remove the syringe and needle, and mix manually by repeated inversions.

Reconstitute THIOTEPA 100 mg with 10 ml of sterile water for injection. Using a syringe fitted with a needle, aseptically withdraw 10 ml of sterile water for injection. Inject the content of the syringe into the vial through the rubber stopper. Remove the syringe and needle, and mix manually by repeated inversions.

The reconstituted solution is hypotonic and must be diluted in saline prior to administration. Reconstituted solutions, free of visible particulate matter, may occasionally show opalescence; such solutions can still be used for further dilution.

Dilution in the infusion bag

Prior to administration, dilute the reconstituted solution further with an appropriate volume of sodium chloride 0.9% solution for injection to obtain a final THIOTEPA concentration between 0.5 and 1 mg/mL. Dilute THIOTEPA as recommended in Table 2.

Table 2: Dilution of THIOTEPA in the infusion bag

Calculated THIOTEPA Dose	Dilution Volume (Sodium Chloride 0.9% solution for injection)
Less than 250 mg	Appropriate volume to obtain a final concentration of 0.5 to 1 mg/mL
250 mg to 500 mg	500 mL or appropriate volume to obtain a final concentration of 0.5 to 1 mg/mL
Greater than 500 mg	1000 mL or appropriate volume to obtain a final concentration of 0.5 to 1 mg/mL

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. Inspect the diluted solution visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Use THIOTEPA diluted solutions only if free of visible particulate matter. Filter using a 0.2 micron filter prior to administration. Filtering does not alter solution potency.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

THIOTEPA for injection: 15 mg or 100 mg sterile lyophilized white powder in single-dose vial for reconstitution.

4. CONTRAINDICATIONS

- Patients with severe hypersensitivity to thiotepa.
- Concomitant use with live or attenuated vaccines.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Myelosuppression

The consequence of treatment with high doses of THIOTEPA together with other chemotherapy at the recommended dose and schedule in the preparative regimen for class 3 beta- thalassemia is profound myelosuppression occurring in all patients. Do not begin the preparative regimen if a stem cell donor is not available. Monitor complete blood counts, and provide supportive care for infections, anemia and thrombocytopenia until there is adequate hematopoietic recovery.

For patients receiving THIOTEPA for treatment of adenocarcinoma of the breast, adenocarcinoma of the ovary, malignant effusions and superficial papillary

carcinoma of the urinary bladder, if the bone marrow has been compromised by prior irradiation or chemotherapy, or is recovering from chemotherapy, the risk of severe myelosuppression with THIOTEPA may be increased. Perform periodic complete blood counts during the course of treatment with THIOTEPA. Provide supportive care for infections, bleeding, and symptomatic anemia.

5.2. Hypersensitivity

Clinically significant hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have occurred following administration of THIOTEPA. If anaphylactic or other clinically significant allergic reaction occurs, discontinue treatment with THIOTEPA, initiate appropriate therapy, and monitor until signs and symptoms resolve.

5.3. Cutaneous Toxicity

THIOTEPA and/or its active metabolites may be excreted in part via skin patients receiving high-dose therapy. Treatment with THIOTEPA may cause skin discoloration, pruritus, blistering, desquamation, and peeling that may be more severe in the groin, axillae, skin folds, in the neck area, and under dressings. Instruct patients to shower or bathe with water at least twice daily through 48 hours after administration of THIOTEPA. Change occlusive dressing and clean the covered skin at least twice daily through 48 hours after administration of THIOTEPA. Change bed sheets daily during treatment.

Skin reactions associated with accidental exposure to THIOTEPA may also occur. Wash the skin thoroughly with soap and water

in case THIOTEPA solution contacts the skin. Flush mucous membranes in case of THIOTEPA contact with mucous membranes.

5.4. Concomitant Use of Live and Attenuated Vaccines

Do not administer live or attenuated viral or bacterial vaccines to a patient treated with THIOTEPA until the immunosuppressive effects have resolved.

5.5. Hepatic Veno-Occlusive Disease

Hepatic veno-occlusive disease may occur in patients who have received high-dose THIOTEPA in conjunction with busulfan and cyclophosphamide. Monitor by physical examination, serum transaminases and bilirubin daily through BMT Day +28, and

provide supportive care to patients who develop hepatic veno-occlusive disease.

5.6. Central Nervous System Toxicity

Fatal encephalopathy has occurred in patients treated with high doses of thiotepa. Other central nervous system toxicities, such as headache, apathy, psychomotor retardation, disorientation, confusion, amnesia, hallucinations, drowsiness, somnolence, seizures, coma, inappropriate behaviour and forgetfulness have been reported to occur in a dose-dependent manner during or shortly after administration of high-dose thiotepa. In pediatric patients treated with THIOTEPA at the recommended dose in combination with busulfan and cyclophosphamide, 8% developed central nervous system toxicity (seizures and intracranial hemorrhage). Do not exceed the

recommended dose of THIOTEPA. If severe or life-threatening central nervous system toxicity occurs, discontinue administration of THIOTEPA and provide supportive care.

5.7. Carcinogenicity

Like many alkylating agents, thiotepa has been reported to be carcinogenic when administered to laboratory animals. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (AML) have been reported. Carcinogenicity is shown most clearly in studies using mice, but there is some evidence of carcinogenicity in man. There is an increased risk of a secondary malignancy with use of THIOTEPA.

5.8. Embryo-Fetal Toxicity

Based on the mechanism of action and findings

in animals, THIOTEPA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies of THIOTEPA in pregnant women.

Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during and after treatment with THIOTEPA for at least 6 months after therapy. Advise males of reproductive potential to use effective contraception during and after treatment with THIOTEPA for at least 1 year after therapy.

5.9. GI Toxicity

Antiemetics may be recommended to prevent nausea and vomiting; thiotepa (IV) is associated with a high emetic potential at doses ≥ 300 mg/m² in pediatrics and a moderate emetic potential in adults. Thiotepa

is also associated with mucositis.

6. ADVERSE REACTIONS

As a preparative regimen prior to allogeneic or autologous hemtopoietic progenitor cell transplantation:

Frequency not defined:

Central nervous system: Intracranial hemorrhage, seizure

Dermatologic: Skin rash

Gastrointestinal: Mucositis

Hematologic & oncologic: Anemia, hemorrhage, neutropenia, thrombocytopenia

Hepatic: Increased serum ALT, increased serum AST, increased serum bilirubin

Infection: Cytomegalovirus disease

Respiratory: Pneumonia

Other approved uses:

Frequency not defined:

Dermatologic: Alopecia, contact dermatitis, dermatitis, skin depigmentation, skin rash, urticaria

Central nervous system: Dizziness, fatigue, headache

Endocrine & metabolic: Amenorrhea

Gastrointestinal: Abdominal pain, anorexia, nausea, vomiting

Genitourinary: Cystitis, dysuria, hemorrhagic cystitis, inhibition of spermatogenesis, urinary retention

Hypersensitivity: Anaphylactic shock, hypersensitivity reaction

Infection: Infection

Local: Pain at injection site

Neuromuscular & skeletal: Weakness

Ophthalmic: Blurred vision, conjunctivitis

Respiratory: Asthma, laryngeal edema, wheezing

Miscellaneous: Febrile reaction

<1%, postmarketing, and/or case reports:

Abnormal gait, acute myelocytic leukemia, acute respiratory distress, acute sinusitis, amnesia, apathy, aphasia, arteriosclerosis (pulmonary arteriopathy), ascites, aspiration, ataxia, behavioral problems, blepharoptosis, blindness, blood coagulation disorder, blood platelet disorder (refractoriness to transfusion), bone marrow aplasia, bone marrow depression (bone marrow transplant rejection), bradycardia, brain disease, candidiasis, capillary leak syndrome,

cardiac failure, cerebrovascular accident, cognitive dysfunction, coma, confusion, cranial nerve palsy, deafness, delirium, depression, diarrhea, disorientation, drowsiness, dysphagia, dyspnea on exertion, encephalitis, enterocolitis, epstein-barr infection, fever, forgetfulness, fungal infection, gastritis, gastroenteritis, gastrointestinal hemorrhage, hallucination, hematuria, hemiplegia, hepatomegaly, hyponatremia, hypotonia, immunosuppression, infection due to enterococcus, interstitial pulmonary disease, klebsiella species, lesion (including central nervous system and white matter), leukemia (recurrent), leukoencephalopathy, lower respiratory tract infection (viral), lymphoproliferative disorder (posttransplant), malaise, malignant lymphoma (including

central nervous system lymphoma), malignant neoplasm (recurrence), malignant neoplasm of breast (metastatic), memory impairment, motor dysfunction, mouth disease (palatal disorder), myelodysplastic syndrome, neoplasm (metastatic), neurotoxicity, pain, papilledema, paralysis (retrobulbar), paresis (quadriparesis), pericardial effusion, pericarditis, pneumonitis, pseudomonas infection, psychomotor retardation, pulmonary aspergillosis, pulmonary disease, pulmonary hypertension, pulmonary veno-occlusive disease, pure red cell aplasia, renal failure, respiratory distress, respiratory tract infection, sepsis, septic shock, speech disturbance, staphylococcal bacteremia, staphylococcal infection, Stevens-Johnson Syndrome, strabismus, subarachnoid hemorrhage, subdural hematoma, suicidal

ideation, thrombotic thrombocytopenic purpura (cerebral), toxic epidermal necrolysis, toxic nephrosis, tremor, urinary tract infection, vasodilation (cerebral ventricle), ventricular hypertrophy, weight gain.

7. DRUG INTERACTIONS

Risk X (Avoid combination):

BCG (Intravesical), Cladribine, Dipyrrone, Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrolimus (Topical), Talimogene Laherparepvec, Upadacitinib, Vaccines (Live).

Risk D (Consider therapy modification):

Baricitinib, CYP3A4 Inducers (Strong), CYP3A4 Inhibitors (Strong), Deferiprone, Echinacea, Fingolimod, Leflunomide,

Lenograstim, Lipegfilgrastim, Palifermin, Rabies Vaccine, Roflumilast, Sipuleucel-T, Tofacitinib, Vaccines (Inactivated).

Risk C (Monitor therapy):

5-Aminosalicylic Acid Derivatives, Chloramphenicol (Ophthalmic), Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, COVID-19 Vaccine (Adenovirus Vector), COVID-19 Vaccine (Inactivated Virus), COVID-19 Vaccine (mRNA), CYP2B6 Substrates (High risk with Inhibitors), Denosumab, Inebilizumab, Ocrelizumab, Ozanimod, Pidotimod, Ponesimod, Promazine, Siponimod, Smallpox and Monkeypox Vaccine (Live), Tertomotide

8. USE IN SPECIAL POPULATIONS

8.1. Pregnancy

THIOTEPA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on findings from animals and the drug's mechanism of action. Limited available data with THIOTEPA use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

8.2. Lactation

There is no information regarding the presence of thiotepa in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects

on milk production.

Because of the potential for serious adverse reactions, including the potential for tumorigenicity shown for thiotepa in animal studies, advise patients not to breastfeed during THIOTEPA treatment.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy testing

THIOTEPA can cause fetal harm when administered to a pregnant female. Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating THIOTEPA therapy.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to avoid pregnancy during THIOTEPA treatment

and for at least 6 months after the final dose of THIOTEPA. Advise females to immediately report pregnancy.

Males

THIOTEPA may damage spermatozoa and testicular tissue, resulting in possible genetic abnormalities. Males with female sexual partners of reproductive potential should use effective contraception during THIOTEPA treatment and for at least 1 year after the final dose of THIOTEPA.

Infertility

Based on nonclinical findings, male and female fertility may be compromised by treatment with THIOTEPA. Inform male patients about the possibility of sperm conservation before the start of therapy.

8.4. Pediatric use

The safety and effectiveness of THIOTEPA for prevention of graft rejection in pediatric patients undergoing allogeneic HSCT for class 3 beta-thalassemia was established in one prospective study and one retrospective study that included 1 infant (1 month to 1 year), 23 children (2 to 11 years) and 13 adolescents (12 to 16 years) who received THIOTEPA as part of their preparative regimen. Safety and effectiveness of THIOTEPA in neonates have not been established.

Safety and effectiveness of THIOTEPA for treatment of adenocarcinoma of the breast, adenocarcinoma of the ovary, malignant effusions and superficial papillary carcinoma of the urinary bladder in pediatric patients have not been established.

8.5. Geriatric use

The safety and effectiveness of THIOTEPA as a preparative regimen prior to allogeneic hematopoietic progenitor (stem) cell transplantation (HSCT) for patients with class 3 beta-thalassemia have not been established in geriatric patients. Clinical studies of THIOTEPA for this indication did not include subjects aged 65 and over.

Clinical studies of THIOTEPA for treatment of adenocarcinoma of the breast, adenocarcinoma of the ovary, malignant effusions and superficial papillary carcinoma of the urinary bladder did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether elderly subjects respond differently from younger subjects, and other reported clinical experience has not

identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreasing hepatic, renal or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6. Renal Impairment

In patients with moderate (creatinine clearance (CLcr) of 30 mL/min to 59 mL/min) renal impairment, decreased renal excretion may result in increased plasma levels of thiotepa and TEPA (major active metabolite of thiotepa). This may result in increased toxicity. Monitor patients with moderate to severe (CLcr < 30 mL/min) renal impairment for signs

and symptoms of toxicity following treatment with THIOTEPA for an extended period of time.

8.7. Hepatic Impairment

Thiotepa is extensively metabolized in the liver. Patients with moderate (bilirubin levels greater than 1.5 times to 3 times the upper limit of normal and any AST) hepatic impairment may have increased plasma levels of THIOTEPA. This may result in toxicity. Monitor patients with moderate to severe (bilirubin levels greater than 3 times upper limit of normal and any AST) hepatic impairment for signs and symptoms of toxicity following treatment with THIOTEPA for an extended period of time.

9. OVERDOSAGE

There is no experience with overdoses of thiotepa. The most important adverse reactions expected in case of overdose are myeloablation and pancytopenia. There is no known antidote for thiotepa. Monitor the hematological status closely and provide vigorous supportive measures as medically indicated.

10. DESCRIPTION

TINOPA® (thiotepa) is an alkylating agent. TINOPA® is supplied as a nonpyrogenic, sterile lyophilized white powder for intravenous, intracavitary, or intravesical use after reconstitution and dilution. TINOPA® is available in a single-dose vial

containing 15 mg or 100 mg thiotepa as an active ingredient.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

THIOTEPA is a cytotoxic agent of the polyfunctional type, related chemically and pharmacologically to the nitrogen mustard. The radiomimetic action of THIOTEPA is believed to occur through the release of ethyleneimine radicals which, like irradiation, disrupt the bonds of DNA. One of the principle bond disruptions is initiated by alkylation of guanine at the N-7 position, which severs the linkage between the purine base and the sugar and liberates alkylated guanines.

11.2. Pharmacokinetic

Distribution: V_{dss} : 0.3 to 1.6 L/kg; penetrates into CSF; the mean volume of distribution following a single IV dose in pediatric patients receiving a 5 mg/kg dose was 1.2 L/kg or 30 L/m²

Protein binding: ~ 10% to 20%

Metabolism: Extensively hepatic via cytochrome P450 system, primarily to the major (active) metabolite TEPA

Half-life elimination: Terminal:

Pediatrics (5 mg/kg IV dose): thiotepa: 1.7 hours; TEPA: 4 hours

Adults (20 mg to 250 mg/m² IV dose): thiotepa: 1.4 to 3.7 hours; TEPA: 4.9 to 17.6 hours

Excretion: Urine (<2% of THIOTEPA dose; <11% of TEPA)

12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

TINOPA® is supplied as a sterile lyophilized white powder, single-use vial packaged in a carton. Each vial contains 15 mg or 100 mg of thiotepa.

12.2. Storage Conditions

Store in refrigerator (2-8°C). Keep vial in outer carton in order to protect from light. Do not freeze.

12.3. Handling and Disposal

THIOTEPA is a cytotoxic drug. Do not throw any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw any

medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment. Follow guidelines for handling and disposal for cytotoxic drugs, including the use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact. Several guidelines on this subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2016. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2016-161.

OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational

Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in May 2021. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use THIOTEPA for injection safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website:

www.nanoalvand.com

Last revision: May 2021



Marketing Authorization Holder: Nanoalvand Co.

Address: Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna
Tech. Park of Tehran University of Medical Sciences,
No. 1462, North Kargar Ave., Tehran, Iran.

P.O.Box: 1439955991

Tel: +9821-88020579

Fax: +9821-88020597

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com

22.03.00. 07