

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TEPADINA 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
TEPADINA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

TEPADINA 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Viename miltelių flakone yra 15 mg tiotepos.  
Ištirpinus miltelius 1,5 ml injekcinio vandens, kiekviename tirpalo mililitre yra 10 mg tiotepos (10 mg/ml).

TEPADINA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Viename miltelių flakone yra 100 mg tiotepos.  
Ištirpinus miltelius 10 ml injekcinio vandens, kiekviename tirpalo mililitre yra 10 mg tiotepos (10 mg/ml).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.  
Balti kristaliniai milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

TEPADINA vartojamas kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais:

- taikant viso organizmo apšvitinimą arba jo netaikant, kaip parengiamasis gydymas prieš alogeninę arba autologinę hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją (HPLT) hematologinėmis ligomis sergantiems suaugusiems pacientams ir vaikams;
- kai gydymas didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis su HPLT tinkamas suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

TEPADINA turi būti vartojamas prižiūrint parengiamojo gydymo prieš hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją patirties turinčiam gydytojui.

#### Dozavimas

TEPADINA vartojamas skirtingomis dozėmis kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais prieš HPLT pacientams, kurie serga hematologinėmis ligomis arba kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.

Informacija apie TEPADINA dozavimą suaugusiems pacientams ir vaikams pateikiama pagal HPLT tipą (autologinė arba alogeninė) ir ligą.

## Suaugusiesiems

### AUTOLOGINĖ HPLT

#### *Hematologinės ligos*

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LIMFOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### CENTRINĖS NERVŲ SISTEMOS (CNS) LIMFOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### *Solidiniai navikai*

Rekomenduojama dozė pacientams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 2–5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### KRŪTIES VĖŽYS

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 3–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### KIAUŠIDŽIŲ VĖŽYS

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### GERMINOGENINIAI NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais

preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

## *ALOGENINĖ HPLT*

### *Hematologinės ligos*

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### LIMFOMA

Limfoma sergantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

## *Vaikų populiacija*

## *AUTOLOGINĖ HPLT*

### *Solidiniai navikai*

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (6 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

## *ALOGENINĖ HPLT*

### *Hematologinės ligos*

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį

su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 200 mg/m<sup>2</sup> per parą (8 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### REFRAKTERINĖ CITOPENIJA

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### GENETINĖS LIGOS

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### PJAUTUVO PAVIDALO LAŠTELIŲ ANEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### Specialios populiacijos

#### *Inkstų funkcijos sutrikimai*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Kadangi su šlapimu išsiskiria nedidelis tiotepos ir jos metabolitų kiekis, koreguoti dozę pacientams, kurie serga lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumu, nerekomenduojama. Tačiau šiems pacientams rekomenduojama atsargiai dozuoti preparatą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Kepenų funkcijos sutrikimai*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Kadangi tiotepa metabolizuojama daugiausia kepenyse, tiotepą reikia atsargiai dozuoti pacientams, kuriems yra buvęs kepenų funkcijos sutrikimas, o ypač tiems, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Esant laikiniams kepenų funkcijos parametrų pokyčiams, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

#### *Senyvi pacientai*

Vartojamų tiotepos dozių poveikis pagyvenusiems pacientams neištirtas. Tačiau atliekant klinikinius tyrimus, vyresniems nei 65 metų pacientams buvo skiriama ta pati kumuliacinė dozė, kaip ir kitiems pacientams. Koreguoti preparato dozės neprireikė.

### Vartojimo metodas

TEPADINA į veną intraveninės infuzijos būdu per 2–4 valandas turi suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas per į centrinę veną įstatytą kateterį.

Kiekvieno flakono miltelius reikia ištirpinti 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) arba 10 ml (TEPADINA 100 mg) sterilaus injekcinio vandens. Prieš infuzuojant iš visų flakonų paruoštą tirpalą dar reikia praskiesti 500 ml injekcinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo (1 000 ml, jei dozė yra didesnė nei 500 mg). Vaikams, jei dozė yra mažesnė nei 250 mg, galima naudoti atitinkamą kiekį natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo, kad būtų gauta galutinė TEPADINA koncentracija nuo 0,5 iki 1 mg/ml. Vaistinio preparato ruošimo ir tolesnio skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

*Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą*

Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti lokalias reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, odą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina gausiai praplauti vandeniu (žr. 6.6 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai.

Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

Kartu vartojama vakcina nuo geltonosios karštinės bei gyvų virusų ir bakterinės vakcinos (žr. 4.5 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Skiriant rekomenduojamą tiotepos dozę ir dozavimo schemą, gydymas lemia visišką mielosupresiją, kuri pasireiškia visiems pacientams. Pacientams gali išsivystyti sunki granulocitopenija, trombocitopenija, anemija arba bet koks jų derinys. Gydymo metu ir iki pacientui pasveikstant reikia dažnai tikrinti kraują, siekiant nustatyti kraujo kūnelių kiekį, įskaitant skirtingų baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičių. Atsižvelgiant į medicininės indikacijas, reikia naudoti trombocitų ir raudonųjų kraujo kūnelių palaikymo priemones ir augimo faktorius, kaip antai granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF). Gydymo tiotepa metu ir ne mažiau kaip 30 dienų po transplantacijos rekomenduojama kasdien tikrinti raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičių.

Reikia apsvarstyti galimybę profilaktiškai arba susirgus vartoti priešinfekcinius (antibakterinius, priešgrybelinius ir antivirusinius) vaistus, siekiant išvengti infekcijų ir jas išgydyti esant neutropenijai.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Kadangi tiotepa metabolizuojama daugiausia per kepenis, ją reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra buvęs kepenų funkcijos sutrikimas, o ypač tiems, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Gydant tokius pacientus, po transplantacijos rekomenduojama nuolat tikrinti transaminazės, šarminės fosfatazės ir bilirubino kiekį kraujo serume, kad būtų galima kuo anksčiau nustatyti toksinio poveikio kepenims požymius.

Pacientams, kuriems jau taikyta spindulinė terapija, kurios poveikis prilygsta trims chemoterapijos ciklams arba yra už juos stipresnis, arba jau atlikta progenitorinių ląstelių transplantacija, gali kilti didesnis kepenų venų okliuzinės ligos pavojus (žr. 4.8 skyrių).

Atsargiai vaistinį preparatą reikia vartoti širdies ligomis sirgusiems pacientams, ir būtina nuolat tikrinti tiotepą vartojančių pacientų širdies funkciją.

Atsargiai vaistinį preparatą reikia vartoti inkstų ligomis sirgusiems pacientams, ir reikia apsvarstyti galimybę gydymo tiotepa metu nuolat tikrinti inkstų funkciją.

Tiotepa gali paskatinti toksinį poveikį plaučiams, kuris gali pasireikšti kaip papildomas kitų citotoksinių medžiagų (busulfano, fludarabino ir ciklofosfamido) sukeliamas poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Anksčiau taikyta smegenų arba kaukolės ir stuburo spindulinė terapija gali paskatinti sunkias toksines reakcijas (pvz., encefalopatiją).

Pacientui būtina paaiškinti, kad vartojant tiotepą, žinomą žmonių kancerogeną, kyla didesnė antrinių piktybinių navikų rizika.

Tiotepos nerekomenduojama vartoti kartu su gyvomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus vakcinas nuo geltonosios karštinės), fenitoinu ir fosfenitoinu (žr. 4.5 skyrių).

Tiotepos ir ciklofosfamido negalima vartoti tuo pačiu metu, jeigu abu vaistiniai preparatai naudojami tos pačios paciento parengimo transplantacijai procedūros metu. TEPADINA turi būti lašinamas užbaigus ciklofosfamido infuziją (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant tiotepą ir CYP2B6 arba CYP3A4 inhibitorius, reikia atidžiai stebėti pacientų klinikinius rodiklius (žr. 4.5 skyrių).

Kaip ir dauguma alkilinančių medžiagų, tiotepa gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradėdamas gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užšaldyti spermą, o gydymo laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos jiems nerekomenduojama susilaukti vaikų (žr. 4.6 skyrių).

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Specifinė sąveika su tiotepa

Gyvų virusų ir bakterinių vakcinų negalima skirti pacientui, kuriam taikomas gydymas imunitetą slopinančia chemoterapine medžiaga, o nuo terapijos pabaigos iki vakcinacijos turi praėti ne mažiau kaip trys mėnesiai.

Atrodo, kad tiotepą metabolizuoja CYP2B6 ir CYP3A4 fermentai. Tiotepa vartojant kartu su CYP2B6 fermentų inhibitoriais (pvz., klopidogreliu ir tiklopidinu) ar CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., azolo grupės priešgrybeliniais vaistais, makrolidais, kaipantai, eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu ir proteazės inhibitoriais) gali padidėti tiotepos koncentracija kraujo plazmoje ir gali sumažėti aktyviojo metabolito tepos (trietileno fosforamido, TEPA) koncentracija. Kartu su tiotepa vartojant citochromo P450 induktorius (kaipantai rifampiciną, karbamazepiną, fenobarbitalį), gali padidėti tiotepos metabolizmas, dėl to gali padidėti aktyviojo metabolito koncentracija kraujo plazmoje. Todėl pacientams kartu vartojant tiotepą ir šiuos vaistinius preparatus, reikia atidžiai stebėti jų klinikinius rodiklius.

Tiotepa yra silpnas CYP2B6 inhibitorius ir todėl ji gali padidinti CYP2B6 metabolizuojamų medžiagų, kaipantai ifosfamido, tamoksifeno, bupropiono, efavireno ir ciklofosfamido koncentraciją kraujo plazmoje. CYP2B6 katalizuoja ciklofosfamido metabolinį virsmą į jo aktyviąją formą 4-hidroksiciklofosfamidą (4-OHCP), o kartu su juo vartojant tiotepą, gali sumažėti aktyviojo 4-OHCP koncentracija. Todėl pacientams kartu vartojant tiotepą ir šiuos vaistinius preparatus, reikia stebėti jų klinikinius rodiklius.

##### Kartu su tiotepa negalima vartoti

Vakcinos nuo geltonosios karštinės, nes kyla mirtinos, vakcinos sukeltos, generalizuotos ligos pavojus.

Apskritai gyvų virusų ir bakterinių vakcinų negalima skirti pacientui, kuriam taikomas gydymas imunitetą slopinančia chemoterapine medžiaga, o nuo terapijos pabaigos iki vakcinacijos turi praėti ne mažiau kaip trys mėnesiai.

##### Kartu su tiotepa nerekomenduojama vartoti

Gyvos susilpnintos vakcinos (išskyrus geltonąją karštinę), nes kyla sisteminės ligos, kuri gali būti mirtina, pavojus. Pacientams, kurių imuninė sistema susilpnėjusi dėl jų pagrindinės ligos, šis pavojus yra dar didesnis.

Esant galimybei, vietoj gyvos susilpnintos vakcinos, reikia vartoti vakciną su inaktyvintais virusais (nuo poliomielitito).

Negalima vartoti fenitoino, nes kyla traukulių sustiprėjimo, kurį lemia citotoksinio vaistinio preparato mažinama fenitoino absorbcija virškinimo sistemoje, pavojus arba citotoksinio vaistinio preparato toksinio poveikio sustiprėjimo ir veiksmingumo mažėjimo dėl fenitoino pagreito metabolizmo kepenyse pavojus.

#### Reikia atsižvelgti į kartu vartojamos tiotepos poveikį

Ciklosporinas, takrolimas: ypač stiprus imuniteto slopinimas ir limfocitų proliferacijos pavojus.

Alkilinančios chemoterapinės medžiagos, įskaitant tiotepą, slopina pseudochoolinesterazės gamybą kraujo plazmoje 35–70 %. Sukcinilcholino veikimas gali pailgėti 5–15 minučių.

Tiotepos ir ciklofosfamido negalima vartoti tuo pačiu metu, jeigu abu vaistiniai preparatai naudojami tos pačios paciento parengimo transplantacijai procedūros metu. TEPADINA turi būti lašinamas užbaigus ciklofosfamido infuziją.

Kartu vartojant tiotepą ir kitas mielosupresines arba mielotoksines medžiagas (t. y. ciklofosfamidą, melfalaną, busulfaną, fludarabiną, treosulfaną), dėl iš dalies sutampančių šių vaistinių preparatų toksinio poveikio savybių gali kilti nepageidaujamų hematologinių reakcijų pavojus.

#### Visoms citotoksinėms medžiagoms būdinga sąveika

Dėl piktybinių navikų pacientams padidėja trombozų susidarymo pavojus, todėl dažnai jie vartoja krešėjimą mažinančius vaistus. Kadangi sergant vėžiu pavienių pacientų būklė krešėjimo požiūriu labai skiriasi, dėl galimos geriamųjų krešėjimą mažinančių vaistų (jeigu nusprendžiama pacientą gydyti geriamaisiais krešėjimą mažinančiais vaistais) ir priešvėžinių chemoterapinių vaistinių preparatų sąveikos reikia dažniau tikrinti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. International Normalised Ratio, INR).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys / vyrų bei moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu, o prieš pradėdant gydymą reikia atlikti nėštumo testą. Pacientams vyrams gydymo laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos nerekomenduojama susilaukti vaikų (žr. 5.3 skyrių).

#### Nėštumas

Duomenų apie tiotepos vartojimą nėštumo metu nėra. Iki klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad tiotepa, kaip ir dauguma alkilinančių medžiagų, sukelia embriono ir vaisiaus žūtį ir apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Todėl tiotepos negalima vartoti nėštumo metu.

#### Žindymas

Nežinoma, ar tiotepa išsiskiria į motinos pieną. Dėl tiotepos farmakologinių savybių ir jos galimo toksinio poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams, gydymo tiotepa metu žindyti naujagimio ar kūdikio negalima.

#### Vaisingumas

Kaip ir dauguma alkilinančių medžiagų, tiotepa gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradėdant gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užšaldyti spermą (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

TEPADINA stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tam tikri nepageidaujami tiotepos sukeliama reiškiniai, kaip antai galvos svaigimas, galvos skausmas ir neryškus matymas gali paveikti šias funkcijas.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Tiotepos saugumas ištirtas peržiūrėjus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos informacija pateikiama viešai paskelbtuose klinikiniuose tyrimuose. Atliekant šiuos tyrimus, tiotepos buvo skirta 6 588 suaugusiems pacientams ir 902 vaikams, siekiant juos parengti hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantacijai.



Sunkus toksinis poveikis kraujo, kepenų ir kvėpavimo sistemoms buvo laikomas numatytomis paciento parengimo kaulų čiulpu transplantacijai režimo ir transplantacijos proceso pasekmėmis. Į jų sąrašą įeina infekcija ir transplantato atmetimo reakcija (TAR), kurios (nors ir nebuvo tiesiogiai susijusios) buvo pagrindinės ligų ir mirčių priežastys, ypač atlikus alogeninę HPLT.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo dažniausiai pranešama, atliekant skirtingas paciento parengimo transplantacijai procedūras naudojant tiotepą, yra infekcijos, citopenija, ūminė TAR ir lėtinė TAR, virškinimo trakto sutrikimai, hemoraginis cistitas ir gleivinės uždegimas.

### *Leukoencefalopatija*

Po gydymo tiotepa buvo stebimi suaugusių pacientų ir vaikų, kuriems anksčiau kelis kartus buvo taikyta chemoterapija, įskaitant metotreksatą, ir radioterapija, leukoencefalopatijos atvejai. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

#### Suaugusiesiems

Nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos bent galimai susijusiomis su paciento parengimo transplantacijai procedūra naudojant tiotepą ir apie kurias gydant suaugusius pacientus pranešta daugiau kaip vieną kartą, išvardytos toliau pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažniai apibūdinami taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
Infekcijos ir infestacijos	Padidėjęs imlumas infekcijoms Sepsis		Toksinio šoko sindromas	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Su gydymu susiję antriniai piktybiniai navikai		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija Trombocitopenija Febrilinė neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai	Ūminė transplantato atmetimo reakcija Lėtinė transplantato atmetimo reakcija	Padidėjęs jautrumas		
Endokrininiai sutrikimai		Hipopituitarizmas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija Sumažėjęs apetitas Hiperglikemija			

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
Psichikos sutrikimai	Sutrikusi psichinė būseną Psichinės būsenos pasikeitimas	Nerimas	Kliedesys Nervingumas Haliucinacijos Haliucinacijos	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas Galvos skausmas Neryškus matymas Encefalopatija Traukuliai Parestezija	Galvos smegenų aneurizma Ekstrapiramidinis sutrikimas Kognityvinis sutrikimas Kraujo išsiliejimas į smegenis		Leukoencefalopatija
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas	Katarakta		
Ausų ir labirintų sutrikimai	Sutrikusi klausos Ototoksiškumas Spengimas ausyse			
Širdies sutrikimai	Aritmija	Tachikardija Širdies funkcijos nepakankamumas	Kardiomiopatija Miokarditas	
Kraujagyslių sutrikimai	Limfoedema Hipertenzija	Hemoragija Embolija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Idiopatinių pneumonijos sindromas Kraujavimas iš nosies	Plaučių edema Kosulys Pneumonitas	Hipoksija	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Stomatitas Ezofagitas Vėmimas Viduriavimas Dispepsija Pilvo skausmas Enteritas Kolitas	Vidurių užkietėjimas Skrandžio arba žarnyno perforacija Žarnų nepraeinamumas	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa	
Kepenų, tulžies pūslės ir latako sutrikimai	Kepenų venų okliuzinė liga Hepatomegalija Gelta			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Niežėjimas Alopecija	Eritema	Pigmentacijos sutrikimas Eritroderminė psoriazė	Sunkios toksinės odos reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejus
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Mialgija Artralgija			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Hemoraginis cistitas	Dizurija Oligurija Inkstų funkcijos nepakankamumas		

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
		Cistitas Hematurija		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Azoospermija Amenorėja Makšties hemoragija	Menopauzės simptomai Moterų nevaisingumas Vyrų nevaisingumas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija Astenija Drebulys Generalizuota edema Uždegimas injekcijos vietoje Skausmas injekcijos vietoje Gleivinės uždegimas	Kelių organų funkcijos nepakankamumas Skausmas		
Tyrimai	Padidėjęs kūno svoris Padidėjęs bilirubino kiekis Padidėjęs transaminazės kiekis Padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje Padidėjęs gamagliutamil-transferazės kiekis Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis		

### Vaikų populiacija

Nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos bent galimai susijusiomis su paciento parengimo transplantacijai procedūra naudojant tiotepą ir apie kurias gydant vaikus pranešta daugiau kaip vieną kartą, išvardytos toliau pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažniai apibūdinami taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Padidėjęs imlumas infekcijoms Sepsis	Trombocitopeninė purpura	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Su gydymu susiję antriniai piktybiniai navikai	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija Febrilinė		

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Dažnis nežinomas
	neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai	Ūminė transplantato atmetimo reakcija Lėtinė transplantato atmetimo reakcija		
Endokrininiai sutrikimai	Hipopituitarizmas Hipogenitalizmas Hipotirozė		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija Hiperglikemija		
Psichikos sutrikimai	Psichinės būsenos pasikeitimas	Psichinis sutrikimas dėl bendros sveikatos būklės	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Encefalopatija Traukuliai Kraujo išsiliejimas į smegenis Sutrikusi atmintis Parezė	Ataksija	Leukoencefalopatija
Ausų ir labirintų sutrikimai	Sutrikusi klausa		
Širdies sutrikimai	Širdies sustojimas	Širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos nepakankamumas Širdies funkcijos nepakankamumas	
Kraujagyslių sutrikimai	Hemoragija	Hipertenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Pneumonitas	Idiopatinės pneumonijos sindromas Plaučių hemoragija Plaučių edema Kraujavimas iš nosies Hipoksija Kvėpavimo sustojimas	Plaučių arterinė hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Stomatitas Vėmimas Viduriavimas Pilvo skausmas	Enteritas Žarnų obstrukcija	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų venų okliuzinė liga	Kepenų funkcijos nepakankamumas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Eritema Pleiskanojimas		Sunkios toksinės odos reakcijos, įskaitant Stivenso-

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Dažnis nežinomas
	Pigmentacijos sutrikimas		Džonsono sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejus
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Sustojęs augimas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Šlapimo pūslės sutrikimai	Inkstų funkcijos nepakankamumas Hemoraginis cistitas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija Gleivinės uždegimas Skausmas Kelių organų funkcijos nepakankamumas		
Tyrimai	Padidėjęs bilirubino kiekis Padidėjęs transaminazės kiekis Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis	Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje Elektrolitų koncentracija kraujyje neatitinka normos Padidėjęs protrombino laiko santykis	

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### **4.9 Perdozavimas**

Tiotepos perdozavimo atvejų nenustatyta. Svarbiausios galimos perdozavimo sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra mieloabliacija ir pancitopenija.

Tiotepos priešnuodis nežinomas.

Atsižvelgiant į medicininės indikacijas, reikia atidžiai stebėti pacientų kraujo rodiklius ir imtis stiprių palaikomųjų priemonių.

### **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

#### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai preparatai, alkilnamieji preparatai, ATC kodas: L01AC01.

### Veikimo mechanizmas

Tiotepa yra polifunkcinė citotoksinė medžiaga, cheminėmis ir farmakologinėmis charakteristikomis susijusi su azoto garstyčiomis. Manoma, jog tiotepa veikia radiomimetiškai, išskirdama etileno iminų radikalus, kurie, kaip ir taikant spindulinę terapiją, suardo DNR jungtis, pvz., alkilinant atomo N-7 guaniną, suardoma purinų bazių ir cukraus jungtis ir išlaisvinamas alkilintas guaninas.

### Klinikinis saugumas ir veiksmingumas

Paciento parengimo transplantacijai procedūros metu turi būti sumažinamas ląstelių skaičius, o idealiu atveju sunaikinama liga. Tiotepos sukeliama mieloabliacija yra jos dozę ribojantis toksinis poveikis, todėl atliekant autologinę HPLT, tiotepos dozę galima reikšmingai padidinti. Atliekant alogeninę HPLT, paciento parengimo transplantacijai procedūra reikia pakankamai nuslopinti imunitetą ir užtikrinti pakankamą mieloabliacinį poveikį, kad būtų išvengta transplantato atmetimo reakcijos. Dėl stiprių mieloabliacinių charakteristikų tiotepa didina transplantato gavėjo imunitetą slopinantį poveikį ir mieloabliaciją, taip stiprindama transplantato prigijimą; tai kompensuoja prarastą su TAR susijusį limfocitų naikinamąjį poveikį navikinėms ląstelėms. Iš visų alkilinančių medžiagų tiotepa labiausiai slopina navikinių ląstelių augimą *in vitro*, esant mažiausiam vaistinio preparato koncentracijos padidėjimui. Kadangi, nepaisant dozės padidinimo virš mielotoksino lygio, tiotepa nesukelia ekstrameduliariai toksinio poveikio, kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ji jau kelis dešimtmečius naudojama prieš autologinę ir alogeninę HPLT.

Apibendrinami tiotepos veiksmingumą patvirtinantys viešai paskelbtų klinikinių tyrimų rezultatai:

#### Autologinė HPLT

##### Hematologinės ligos

*Transplantato prigijimas:* įrodyta, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą daro mieloabliacinį poveikį.

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus:* po penkerių metų pranešta apie maždaug 43 % išgyvenusių ligai neatsinaujinus pacientų, ir tai patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po autologinės HPLT yra veiksmingos hematologinėmis ligomis sergančių suaugusių pacientų gydymo strategijos.

*Recidyvas:* visų paciento parengimo transplantacijai procedūrų naudojant tiotepą atveju, recidyvo rodikliai, praėjus daugiau kaip vieneriems metams, buvo 60 % ir mažesni, o gydytojų nuomone, tai yra veiksmingumą patvirtinanti riba. Kai kurių vertintų paciento parengimo transplantacijai procedūrų atveju, apie mažesnius nei 60 % recidyvo rodiklius pranešta praėjus ir 5 metams.

*Bendras išgyvenamumas (BI, angl. Overall Survival, OS):* BI rodiklis svyravo nuo 29 iki 87 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 22 iki 63 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM):* RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 2,5 iki 29 %. Praėjus vieneriems metams, TSM rodikliai svyravo nuo 0 iki 21 %, ir tai patvirtina paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą saugumą prieš autologinę HPLT hematologinėmis ligomis sergantiems suaugusiems pacientams.

##### Solidiniai navikai

*Transplantato prigijimas:* įrodyta, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą daro mieloabliacinį poveikį.

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus:* procentiniai dydžiai, apie kuriuos pranešta per ilgesnį nei vienerių metų tolesnio stebėjimo laikotarpį patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po autologinės HPLT yra veiksmingos pacientų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, gydymo alternatyvos.

*Recidyvas:* visų paciento parengimo transplantacijai procedūrų naudojant tiotepą atveju, recidyvo rodikliai, praėjus daugiau kaip vieneriems metams, buvo mažesni nei 60 %, o gydytojų nuomone, tai yra veiksmingumą patvirtinanti riba. Kai kuriais atvejais recidyvo rodikliai, apie kuriuos pranešta po 5 ir po 6 metų, buvo 35 % ir 45 %.

*Bendras išgyvenamumas (BI):* BI rodiklis svyravo nuo 30 iki 87 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 11,7 iki 87 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM):* RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 0 iki 2 %. TRM rodikliai svyravo nuo 0 iki 7,4 %, ir tai patvirtina suaugusių pacientų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, parengimo autologinei HPLT procedūros naudojant tiotepą saugumą.

## Alogeninė HPLT

### Hematologinės ligos

*Transplantato prigijimas:* transplantatas (92–100 %) prigijo visų parengimo transplantacijai procedūrų, apie kurias pranešta, atveju, ir nuspręsta, kad tai įvyko numatytu laiku. Todėl galima padaryti išvadą, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą daro mieloabliacinį poveikį.

*TAR (transplantato atmetimo reakcija):* visos paciento parengimo kaulų čiulpų transplantacijai procedūros, kurios buvo vertinamos, užtikrino nedidelį III–IV laipsnio ūminės TAR atvejų skaičių (nuo 4 iki 24 %).

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus (ILN):* procentiniai dydžiai, apie kuriuos pranešta per nuo daugiau kaip 1 iki 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpį, patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po alogeninės HPLT yra veiksmingos hematologinėmis ligomis sergančių pacientų gydymo alternatyvos.

*Recidyvas:* visų parengimo transplantacijai procedūrų naudojant tiotepą atveju, recidyvo rodikliai, apie kuriuos pranešta praėjus daugiau kaip vieneriems metams buvo mažesni nei 40 % (gydytojų nuomone, tai yra veiksmingumą patvirtinanti riba). Kai kuriais atvejais, apie mažesnius nei 40 % recidyvo rodiklius pranešta praėjus ir 5 bei 10 metų.

*Bendras išgyvenamumas (BI):* BI rodiklis svyravo nuo 31 iki 81 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 7,3 iki 120 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM):* nedideli rodikliai, apie kuriuos pranešta, patvirtina hematologinėmis ligomis sergančių suaugusių pacientų parengimo alogenei HPLT naudojant tiotepą saugumą.

### *Vaikų populiacija*

## Autologinė HPLT

### Solidiniai navikai

*Transplantato prigijimas:* transplantatas prigijo visų paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą atveju.

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus:* atliekant tyrimus, apie kuriuos pateikta informacija, per 36–57 mėnesių tolesnio stebėjimo laikotarpį ILN rodiklis svyravo nuo 46 iki 70 %. Atsižvelgiant į tai, kad visi pacientai buvo gydomi, nes jiems diagnozuoti didelį pavojų keliantys solidiniai navikai, ILN rezultatai patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po autologinės HPLT yra veiksmingos vaikų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, gydymo strategijos.

*Recidyvas:* visų paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą atveju, praėjus 12–57 mėnesių, recidyvo rodikliai svyravo nuo 33 iki 57 %. Atsižvelgiant į tai, kad visiems pacientams buvo diagnozuotas solidinių navikų recidyvas arba numatyta prasta prognozė, šie rodikliai patvirtina paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą veiksmingumą.

*Bendras išgyvenamumas (BI, angl. Overall Survival, OS):* BI rodiklis svyravo nuo 17 to 84 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 12,3 iki 99,6 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM):* RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 0 iki 26,7 %. TSM rodikliai svyravo nuo 0 iki 18 %, ir tai patvirtina vaikų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, parengimo autologinei HPLT procedūrų naudojant tiotepą saugumą.

## Alogeninė HPLT

### Hematologinės ligos

*Transplantato prigijimas:* transplantatas (96–100 %) prigijo visų paciento parengimo transplantacijai režimų, kurie buvo vertinami, atveju. Kraujas atstatytas per numatytą laiką.

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus:* procentiniai dydžiai, apie kuriuos pranešta per daugiau kaip vienerių metų stebėjimo laikotarpį, buvo 40–75 %. ILN rezultatai patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po alogeninės HPLT yra veiksmingos hematologinėmis ligomis sergančių vaikų gydymo strategijos.

*Recidyvas*: visų paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą atveju, recidyvo rodiklis svyravo nuo 15 iki 44 %. Šie duomenys patvirtina paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą veiksmingumą gydant visas hematologines ligas.

*Bendras išgyvenamumas (BI, angl. Overall Survival, OS)*: BI rodiklis svyravo nuo 50to 100 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 9,4 iki 121 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM)*: RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 0 iki 2,5 %. TSM rodikliai svyravo nuo 0 iki 30 %, ir tai patvirtina hematologinėmis ligomis sergančių vaikų parengimo alogeninei HPLT procedūros naudojant tiotepą saugumą.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Tiotepa nepatikimai absorbuojama virškinimo trakte: dėl nestabilumo rūgštyje tiotepos neskiriama vartoti per burną.

### Pasiskirstymas

Tiotepa smarkiai jungiasi su lipidais. Preparatą paskyrus intraveniniu būdu, veikliosios medžiagos koncentracija kraujo plazmoje atitinka dviejų talpų bioakumuliacijos modelį su greito pasiskirstymo faze. Tiotepos pasiskirstymo apimtis yra didelė ir yra informacijos, kad ji svyruoja nuo 40,8 l/m<sup>2</sup> iki 75 l/m<sup>2</sup>, o tai rodo, kad ji pasiskirto po visą organizmo vandenį. Atrodo, kad tikroji tiotepos pasiskirstymo apimtis nepriklauso nuo skiriamos dozės. Prie baltymų kraujo plazmoje neprisijungusi frakcija yra 70–90 %; pateikiama informacijos apie nereikšmingą tiotepos jungimąsi su gama-globuliniu ir minimalų jungimąsi su albuminu (10–30 %).

Preparatą paskyrus intraveniniu būdu, vaistinio preparato kiekis smegenų skystyje beveik prilygsta jo koncentracijai kraujo plazmoje, vidutinis preparato koncentracijos smegenų skystyje ir kraujo plazmoje plotų po kreive (AUC) santykis yra 0,93. Pirmojo aktyviojo tiotepos metabolito, apie kurį pranešta, tepos koncentracija smegenų skystyje ir kraujo plazmoje viršija pirminio junginio koncentraciją.

### Biotransformacija

Tiotepa greitai ir aktyviai metabolizuojama kepenyse, o metabolitus būtų galima aptikti šlapime per vieną valandą nuo infuzijos. Preparato metabolitai yra aktyvios alkilinančios medžiagos, tačiau kokį vaidmenį jie atlieka preparatu tiotepa naikinant naviką dar neišaiškinta. Dėl citochromo P450 CYP2B ir CYP3A grupių izofermentų įvyksta tiotepos oksidacinė desulfurizacija ir ji pavirsta į pagrindinį aktyvųjį metabolitą tepą (trietileno fosforamidą). Bendras išskirtų tiotepos ir jos nustatytų metabolitų kiekis sudaro 54–100 % bendro alkilinančio poveikio, o tai reiškia, kad yra ir kitų alkilinančių metabolitų. Redukuoto glutationo (GSH) konjugatams virstant į N-acetilcisteino konjugatus, susidaro GSH, cisteinilglicinas ir cisteino konjugatai. Šių metabolitų šlapime nerandama, o jeigu šie metabolitai susidaro, jie tikriausiai išsiskiria su tulžimi arba kaip tarpiniai metabolitai greitai pavirsta į tiotepos merkapturatą.

### Eliminacija

Tiotepos bendras klirensas svyravo nuo 11,4 iki 23,2 l/h/m<sup>2</sup>. Eliminacijos pusperiodis svyravo nuo 1,5 iki 4,1 valandos. Visi nustatyti metabolitai tepa, monochlorotepa ir tiotepos merkapturatas išsiskiria su šlapimu. Tiotepos ir tepos išsiskyrimas su šlapimu baigiasi praėjus 6 ir 8 valandoms. Vidutiniškai į šlapimą patenka 0,5 % nepakitusio vaistinio preparato ir monochlorotepos ir 11 % tepos ir tiotepos merkapturato.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Akivaizdžių metabolitų klirenso mechanizmų saturacijos skiriant dideles tiotepos dozes įrodymų nėra.

### Specialios populiacijos



### *Vaikų populiacija*

Atrodo, kad didelėmis dozėmis vaikams nuo 2 iki 12 metų skiriamos tiotepos farmakokinetinės savybės nesiskiria nuo tų, apie kurias pranešta vaikams vartojant 75 mg/m<sup>2</sup> dozes arba panašias preparato dozes vartojant suaugusiesiems.

### *Inkštų funkcijos sutrikimai*

Inkštų funkcijos sutrikimo poveikis tiotepos eliminacijai neįvertintas.

### *Kepenų funkcijos sutrikimai*

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis tiotepos metabolizmui ir eliminacijai neįvertintas.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastinių ūmaus toksinio poveikio ir kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų neatlikta.

Tyrimai parodė, kad tiotepa genotoksiškai *in vitro* ir *in vivo* bei kancerogeniškai veikia pelės ir žiurkes.

Tyrimai parodė, jog tiotepa kenkia pelių patinėlių vaisingumui ir spermatogenezei bei pelių patelių kiaušidžių funkcijai. Nustatyta, kad tiotepa daro teratogeninį poveikį pelėms ir žiurkėms ir sukelia triušų embrionų žūtį. Šis poveikis nustatytas, paskyrus mažesnes nei žmonių vartojamas preparato dozes.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Nėra.

### **6.2 Nesuderinamumas**

TEPADINA nestabilus rūgštinėje terpėje.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

2 metai.

#### Paruoštas tirpalas

Nustatyta, kad ištirpinus miltelius, cheminis ir fizinis vaistinio preparato stabilumas, jį laikant 2 °C–8 °C temperatūroje, išlieka 8 valandas.

#### Praskiestas tirpalas

Nustatyta, kad praskiedus, cheminis ir fizinis vaistinio preparato stabilumas, jį laikant 2 °C–8 °C temperatūroje, išlieka 24 valandas, o laikant 25 °C temperatūroje – 4 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą vaistinį preparatą reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu vaistinis preparatas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Paprastai paruošto tirpalo laikymo laikas negali viršyti pirmiau minėtose sąlygose nurodyto laiko, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

#### Neatidarytas flakonas

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

### Paruoštas ir praskiestas tirpalas

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

### TEPADINA 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

I tipo skaidraus stiklo flakonas su guminiu kamščiu (chlorbutilo), kuriame yra 15 mg tiotepos. Vienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

### TEPADINA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

I tipo skaidraus stiklo flakonas su guminiu kamščiu (butilo), kuriame yra 100 mg tiotepos. Vienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

### TEPADINA ruošimas

Ruošiant TEPADINA būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo tvarkos. Visos perkėlimo procedūros atliekamos griežtai laikantis sterilumo sąlygų, geriausia naudojant apsauginį vertikalią laminarinio tekėjimo gaubtuvą.

Taip pat, kaip ir ruošiant kitus citotoksinius junginius, TEPADINA tirpalus reikia tvarkyti ir ruošti atsargiai, siekiant išvengti atsitiktinio sąlyčio su oda arba gleivinėmis. Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti vietines reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina kruopščiai praplauti vandeniu.

### TEPADINA 15 mg miltelių tirpinimas

TEPADINA miltelius reikia ištirpinti 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens.

Naudodami švirkštą su adata, steriliomis sąlygomis įtraukite 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens.

Per guminį kamštį suleiskite švirkšto turinį į flakoną.

Ištraukite švirkštą su adata ir kelis kartus apversdami flakoną, jį suplakite.

Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus be kietųjų dalelių. Paruošti tirpalai kartais gali būti opalescentiniai, tačiau tokius tirpalus vartoti leidžiama.

### Praskiedimas infuziniame maišelyje

Paruoštas tirpalas yra hipotoninis ir prieš vartojant jį būtina dar labiau praskiesti 500 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo (1 000 ml, jei dozė yra didesnė nei 500 mg) arba atitinkamu kiekiu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo, kad būtų gauta galutinė TEPADINA koncentracija nuo 0,5 iki 1 mg/ml.

### TEPADINA 100 mg miltelių tirpinimas

TEPADINA miltelius reikia ištirpinti 10 ml sterilaus injekcinio vandens.

Naudodami švirkštą su adata, steriliomis sąlygomis įtraukite 10 ml sterilaus injekcinio vandens.

Per guminį kamštį suleiskite švirkšto turinį į flakoną.

Ištraukite švirkštą su adata ir kelis kartus apversdami flakoną, jį suplakite.

Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus be kietųjų dalelių. Paruošti tirpalai kartais gali būti opalescentiniai, tačiau tokius tirpalus vartoti leidžiama.

### Vartojimas

TEPADINA infuzinį tirpalą prieš vartojimą būtina vizualiai patikrinti, ar jame nėra kietųjų dalelių. Tirpalą su nuosėdomis būtina išmesti.

Prieš atliekant kiekvieną infuziją ir po jos į veną įstatytą kateterio vamzdelį reikia praplauti maždaug 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

Infuzinį tirpalą pacientams būtina leisti naudojant infuzijos rinkinį, kuriame yra vamzdelis su 0,2 µm filtru. Filtravimas nekeičia tirpalo savybių.

### Atliekų tvarkymas

TEPADINA galima vartoti tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/622/001

EU/1/10/622/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. kovo 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. lapkričio 17 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TEPADINA 200 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
TEPADINA 400 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

TEPADINA 200 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
Viename maišelyje yra 200 mg tiotepos.  
Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Ištirpinus, kiekviename maišelyje yra 709 mg (30,8 mmol) natrio.

TEPADINA 400 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
Viename maišelyje yra 400 mg tiotepos.  
Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Ištirpinus, kiekviename maišelyje yra 1 418 mg (61,6 mmol) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui

Milteliai: balti milteliai.

Tirpiklis: skaidrus tirpalas, iš esmės be matomų dalelių, pH 4,5–7,0.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

TEPADINA vartojamas kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais:

- taikant viso organizmo apšvitinimą arba jo netaikant, kaip parengiamasis gydymas prieš alogeninę arba autologinę hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją (HPLT) hematologinėmis ligomis sergantiems suaugusiems pacientams ir vaikams;
- kai gydymas didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis su HPLT tinkamas suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

TEPADINA turi būti vartojamas prižiūrint parengiamojo gydymo prieš hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją patirties turinčiam gydytojui.

#### Dozavimas

TEPADINA vartojamas skirtingomis dozėmis kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais prieš HPLT pacientams, kurie serga hematologinėmis ligomis arba kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.

Informacija apie TEPADINA dozavimą suaugusiems pacientams ir vaikams pateikiama pagal HPLT tipą (autologinė arba alogeninė) ir ligą.

### Suaugusiems

#### *AUTOLOGINĖ HPLT*

##### *Hematologinės ligos*

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

##### LIMFOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

##### CENTRINĖS NERVŲ SISTEMOS (CNS) LIMFOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

##### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

##### *Solidiniai navikai*

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 2–5 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

##### KRŪTIES VĖŽYS

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3–5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

##### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 3–4 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

##### KIAUŠIDŽIŲ VĖŽYS

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

## GERMINOGENINIAI NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

## *ALOGENINĖ HPLT*

### *Hematologinės ligos*

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### LIMFOMA

Limfoma sergantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

## *Vaikų populiacija*

## *AUTOLOGINĖ HPLT*

### *Solidiniai navikai*

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (6 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

## ALOGENINĖ HPLT

### *Hematologinės ligos*

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 200 mg/m<sup>2</sup> per parą (8 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### REFRAKTERINĖ CITOPENIJA

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### GENETINĖS LIGOS

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### PJAUTUVO PAVIDALO LAŠTELIŲ ANEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### Specialios populiacijos

#### *Inkštų funkcijos sutrikimai*

Pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Kadangi su šlapimu išsiskiria nedidelis tiotepos ir jos metabolitų kiekis, koreguoti dozę pacientams, kurie serga lengvu arba vidutinio sunkumo inkštų funkcijos nepakankamumu, nerekomenduojama. Tačiau šiems pacientams rekomenduojama atsargiai dozuoti preparatą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Kepenų funkcijos sutrikimai*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Kadangi tiotepa metabolizuojama daugiausia kepenyse, tiotepą reikia atsargiai dozuoti pacientams, kuriems yra buvęs kepenų funkcijos sutrikimas, o ypač tiems, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Esant laikiniams kepenų funkcijos parametrų pokyčiams, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

#### *Senyvi pacientai*

Vartojamų tiotepos dozių poveikis pagyvenusiems pacientams neištirtas. Tačiau atliekant klinikinius tyrimus, vyresniems nei 65 metų pacientams buvo skiriama ta pati kumuliacinė dozė, kaip ir kitiems pacientams. Koreguoti preparato dozės neprireikė.

### Vartojimo metodas

TEPADINA galima leisti tik į veną. TEPADINA į veną intraveninės infuzijos būdu per 2–4 valandas turi suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas per į centrinę veną įstatytą kateterį. Maišelį iš aliumininio apvalkalo galima išimti tik prieš pat vartojimą.

TEPADINA 200 mg

Prireikus TEPADINA dozė turi būti koreguojama atsižvelgiant į konkrečią paskirtį.

Jei reikalinga apskaičiuota dozė didesnė nei 200 mg, bet mažesnė nei jos daugiklis, reikalingą miligramų kiekį vartotojas turės pridėti iš TEPADINA flakonų, naudodamas specialųjį TEPADINA 200 mg prievadą.

Jei reikalinga apskaičiuota dozė yra mažesnė nei 200 mg, vartotojas turės pašalinti visiškai paruošto 1 mg/ml tirpalo nereikalingą miligramų kiekį arba nustatyti infuzinę pompą, mililitrais nurodydamas vartojamo vaistinio preparato kiekį.

TEPADINA 400 mg

Prireikus, TEPADINA dozė turi būti koreguojama atsižvelgiant į konkrečią paskirtį.

Jei reikalinga apskaičiuota dozė didesnė nei 400 mg, bet mažesnė nei jos daugiklis, reikalingą miligramų kiekį vartotojas turės pridėti iš TEPADINA flakonų, naudodamas specialųjį TEPADINA 400 mg prievadą.

Jei reikalinga apskaičiuota dozė yra mažesnė nei 400 mg, vartotojas turės pašalinti visiškai paruošto 1 mg/ml tirpalo nereikalingą miligramų kiekį arba nustatyti infuzinę pompą, mililitrais nurodydamas vartojamo vaistinio preparato kiekį.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

*Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą*

Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti lokalias reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, odą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina gausiai praplauti vandeniu (žr. 6.6 skyrių).

#### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai.

Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

Kartu vartojama vakcina nuo geltonosios karštinės bei gyvų virusų ir bakterinės vakcinos (žr. 4.5 skyrių).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Skiriant rekomenduojamą tiotepos dozę ir dozavimo schemą, gydymas lemia visišką mielosupresiją, kuri pasireiškia visiems pacientams. Pacientams gali išsivystyti sunki granulocitopenija, trombocitopenija, anemija arba bet koks jų derinys. Gydymo metu ir iki pacientui pasveikstant reikia dažnai tikrinti kraują, siekiant nustatyti kraujo kūnelių kiekį, įskaitant skirtingų baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičių. Atsižvelgiant į medicinines indikacijas, reikia naudoti trombocitų ir raudonųjų kraujo kūnelių palaikymo priemones ir augimo faktorius, kaip antai granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF). Gydymo tiotepa metu ir ne mažiau kaip 30 dienų po transplantacijos rekomenduojama kasdien tikrinti raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičių.

Reikia apsvarstyti galimybę profilaktiškai arba susirgus vartoti priešinfekcinius (antibakterinius, priešgrybelinius ir antivirusinius) vaistus, siekiant išvengti infekcijų ir jas išgydyti esant neutropenijai.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Kadangi tiotepa metabolizuojama daugiausia per kepenis, ją reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra buvęs kepenų funkcijos sutrikimas, o ypač tiems, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Gydant tokius pacientus, po transplantacijos rekomenduojama nuolat tikrinti transaminazės, šarminės fosfatazės ir bilirubino kiekį kraujo serume, kad būtų galima kuo anksčiau nustatyti toksinio poveikio kepenims požymius.



Pacientams, kuriems jau taikyta spindulinė terapija, kurios poveikis prilygsta trims chemoterapijos ciklams arba yra už juos stipresnis, arba jau atlikta progenitorinių ląstelių transplantacija, gali kilti didesnis kepenų venų okliuzinės ligos pavojus (žr. 4.8 skyrių).

Atsargiai vaistinių preparatą reikia vartoti širdies ligomis sirgusiems pacientams, ir būtina nuolat tikrinti tiotepą vartojančių pacientų širdies funkciją.

Atsargiai vaistinių preparatą reikia vartoti inkstų ligomis sirgusiems pacientams, ir reikia apsvarstyti galimybę gydymo tiotepa metu nuolat tikrinti inkstų funkciją.

Tiotepa gali paskatinti toksišią poveikį plaučiams, kuris gali pasireikšti kaip papildomas kitų citotoksinių medžiagų (busulfano, fludarabino ir ciklofosfamido) sukeliamas poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Anksčiau taikyta smegenų arba kaukolės ir stuburo spindulinė terapija gali paskatinti sunkias toksines reakcijas (pvz., encefalopatiją).

Pacientui būtina paaiškinti, kad vartojant tiotepą, žinomą žmonių kancerogeną, kyla didesnė antrinių piktybinių navikų rizika.

Tiotepos nerekomenduojama vartoti kartu su gyvomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus vakcinas nuo geltonosios karštinės), fenitoinu ir fosfenitoinu (žr. 4.5 skyrių).

Tiotepos ir ciklofosfamido negalima vartoti tuo pačiu metu, jeigu abu vaistiniai preparatai naudojami tos pačios paciento parengimo transplantacijai procedūros metu. TEPADINA turi būti lašinamas užbaigus ciklofosfamido infuziją (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant tiotepą ir CYP2B6 arba CYP3A4 inhibitorius, reikia atidžiai stebėti pacientų klinikinius rodiklius (žr. 4.5 skyrių).

Kaip ir dauguma alkilinančių medžiagų, tiotepa gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradėdant gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užsisaldyti spermą, o gydymo laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos jiems nerekomenduojama susilaukti vaikų (žr. 4.6 skyrių).

TEPADINA 400 mg maišelyje yra 1 418 mg (61,6 mmol) natrio, tai atitinka 70,9 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

TEPADINA 200 mg maišelyje yra 709 mg (30,8 mmol) natrio, tai atitinka 35,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Specifinė sąveika su tiotepa

Gyvų virusų ir bakterinių vakcinų negalima skirti pacientui, kuriam taikomas gydymas imunitetą slopinančia chemoterapine medžiaga, o nuo terapijos pabaigos iki vakcinacijos turi praeiti ne mažiau kaip trys mėnesiai.

Atrodo, kad tiotepą metabolizuoja CYP2B6 ir CYP3A4 fermentai. Tiotepa vartojant kartu su CYP2B6 fermentų inhibitoriais (pvz., klopidogreliu ir tiklopidinu) ar CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., azolo grupės priešgrybeliniais vaistais, makrolidais, kaipantai, eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu ir proteazės inhibitoriais) gali padidėti tiotepos koncentracija kraujo plazmoje ir gali sumažėti aktyviojo metabolito tepos (trietileno fosforamido, TEPA) koncentracija. Kartu su tiotepa vartojant citochromo P450 induktorius (kaipantai rifampiciną, karbamazepiną, fenobarbitalį), gali padidėti tiotepos metabolizmas, dėl to gali padidėti aktyviojo metabolito koncentracija kraujo plazmoje. Todėl pacientams kartu vartojant tiotepą ir šiuos vaistinius preparatus, reikia atidžiai stebėti jų klinikinius rodiklius.

Tiotepa yra silpnas CYP2B6 inhibitorius ir todėl ji gali padidinti CYP2B6 metabolizuojamų medžiagų, kaipantai ifosfamido, tamoksifeno, bupropiono, efavirenzo ir ciklofosfamido koncentraciją

kraujo plazmoje. CYP2B6 katalizuoja ciklofosfamido metabolinį virsmą į jo aktyviają formą 4-hidroksiciklofosfamidą (4-OHCP), o kartu su juo vartojant tiotepą, gali sumažėti aktyviojo 4-OHCP koncentracija. Todėl pacientams kartu vartojant tiotepą ir šiuos vaistinius preparatus, reikia stebėti jų klinikinius rodiklius.

#### Kartu su tiotepa negalima vartoti

Vakcinos nuo geltonosios karštinės, nes kyla mirtinos, vakcinos sukeltos, generalizuotos ligos pavojus.

Apskritai gyvų virusų ir bakterinių vakcinų negalima skirti pacientui, kuriam taikomas gydymas imunitetą slopinančia chemoterapine medžiaga, o nuo terapijos pabaigos iki vakcinacijos turi praėti ne mažiau kaip trys mėnesiai.

#### Kartu su tiotepa nerekomenduojama vartoti

Gyvos susilpnintos vakcinos (išskyrus geltoną karštinę), nes kyla sisteminės ligos, kuri gali būti mirtina, pavojus. Pacientams, kurių imuninė sistema susilpnėjusi dėl jų pagrindinės ligos, šis pavojus yra dar didesnis.

Esant galimybei, vietoj gyvos susilpnintos vakcinos, reikia vartoti vakciną su inaktyvintais virusais (nuo poliomielite).

Negalima vartoti fenitoino, nes kyla traukulių sustiprėjimo, kurį lemia citotoksinio vaistinio preparato mažinama fenitoino absorbcija virškinimo sistemoje, pavojus arba citotoksinio vaistinio preparato toksinio poveikio sustiprėjimo ir veiksmingumo mažėjimo dėl fenitoino pagreito metabolizmo kepenyse pavojus.

#### Reikia atsižvelgti į kartu vartojamos tiotepos poveikį

Ciklosporinas, takrolimas: ypač stiprus imuniteto slopinimas ir limfocitų proliferacijos pavojus.

Alkilinančios chemoterapinės medžiagos, įskaitant tiotepą, slopina pseudocholinesterazės gamybą kraujo plazmoje 35–70 %. Sukcnilcholino veikimas gali pailgėti 5–15 minučių.

Tiotepos ir ciklofosfamido negalima vartoti tuo pačiu metu, jeigu abu vaistiniai preparatai naudojami tos pačios paciento parengimo transplantacijai procedūros metu. TEPADINA turi būti lašinamas užbaigus ciklofosfamido infuziją.

Kartu vartojant tiotepą ir kitas mielosupresines arba mielotoksines medžiagas (t. y. ciklofosfamidą, melfalaną, busulfaną, fludarabiną, treosulfaną), dėl iš dalies sutampančių šių vaistinių preparatų toksinio poveikio savybių gali kilti nepageidaujamų hematologinių reakcijų pavojus.

#### Visoms citotoksinėms medžiagoms būdinga sąveika

Dėl piktybinių navikų pacientams padidėja trombų susidarymo pavojus, todėl dažnai jie vartoja krešėjimą mažinančius vaistus. Kadangi sergant vėžiu pavienių pacientų būklė krešėjimo požiūriu labai skiriasi, dėl galimos geriamųjų krešėjimą mažinančių vaistų (jeigu nusprendžiama pacientą gydyti geriamaisiais krešėjimą mažinančiais vaistais) ir priešvėžinių chemoterapinių vaistinių preparatų sąveikos reikia dažniau tikrinti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. International Normalised Ratio, INR).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterų / vyrų bei moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterų turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu, o prieš pradėdant gydymą reikia atlikti nėštumo testą. Pacientams vyrams gydymo laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos nerekomenduojama susilaukti vaikų (žr. 5.3 skyrių).

### Nėštumas

Duomenų apie tiotepos vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų duomenys parodė, kad tiotepa, kaip ir dauguma alkilinančių medžiagų, sukelia embriono ir vaisiaus žūtį ir apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Todėl tiotepos negalima vartoti nėštumo metu.

### Žindymas

Nežinoma, ar tiotepa išsiskiria į motinos pieną. Dėl tiotepos farmakologinių savybių ir jos galimo toksinio poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams, gydymo tiotepa metu žindyti naujagimio ar kūdikio negalima.

### Vaisingumas

Kaip ir dauguma alkilinančių medžiagų, tiotepa gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradėdant gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užšaldyti spermą (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

TEPADINA stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tam tikri nepageidaujami tiotepos sukelti reiškiniai, kaip antai galvos svaigimas, galvos skausmas ir neryškus matymas gali paveikti šias funkcijas.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Tiotepos saugumas ištirtas peržiūrėjus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos informacija pateikiama viešai paskelbtuose klinikiniuose tyrimuose. Atliekant šiuos tyrimus, tiotepos buvo skirta 6 588 suaugusiems pacientams ir 902 vaikams, siekiant juos parengti hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantacijai.

Sunkus toksinis poveikis kraujo, kepenų ir kvėpavimo sistemoms buvo laikomas numatytomis paciento parengimo kaulų čiulpu transplantacijai režimo ir transplantacijos proceso pasekmėmis. Į jų sąrašą įeina infekcija ir transplantato atmetimo reakcija (TAR), kurios (nors ir nebuvo tiesiogiai susijusios) buvo pagrindinės ligų ir mirčių priežastys, ypač atlikus alogenių HPLT.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo dažniausiai pranešama, atliekant skirtingas paciento parengimo transplantacijai procedūras naudojant tiotepą, yra infekcijos, citopenija, ūminė TAR ir lėtinė TAR, virškinimo trakto sutrikimai, hemoraginis cistitas ir gleivinės uždegimas.

### *Leukoencefalopatija*

Po gydymo tiotepa buvo stebimi suaugusių pacientų ir vaikų, kuriems anksčiau kelis kartus buvo taikyta chemoterapija, įskaitant metotreksatą, ir radioterapija, leukoencefalopatijos atvejai. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

#### Suaugusiesiems

Nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos bent galimai susijusiomis su paciento parengimo transplantacijai procedūra naudojant tiotepą ir apie kurias gydant suaugusius pacientus pranešta daugiau kaip vieną kartą, išvardytos toliau pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažniai apibūdinami taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
Infekcijos ir infestacijos	Padidėjęs imlumas infekcijoms Sepsis		Toksinio šoko sindromas	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Su gydymu susiję antriniai piktybiniai navikai		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija Trombocitopenija Febrilinė neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai	Ūminė transplantato atmetimo reakcija Lėtinė transplantato atmetimo reakcija	Padidėjęs jautrumas		
Endokrininiai sutrikimai		Hipopituitarizmas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija Sumažėjęs apetitas Hiperglikemija			
Psichikos sutrikimai	Sutrikusi psichinė būseną Psichinės būsenos pasikeitimas	Nerimas	Kliedesys Nervingumas Haliucinacijos Haliucinacijos	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas Galvos skausmas Neryškus matymas Encefalopatija Traukuliai Parestezija	Galvos smegenų aneurizma Ekstrapiramidinis sutrikimas Kognityvinis sutrikimas Kraujo išsiliejimas į smegenis		Leukoencefalopatija
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas	Katarakta		
Ausų ir labirintų sutrikimai	Sutrikusi klausos Ototoksiškumas Spengimas ausyse			
Širdies sutrikimai	Aritmija	Tachikardija Širdies funkcijos nepakankamumas	Kardiomiopatija Miokarditas	
Kraujagyslių sutrikimai	Limfoedema Hipertenzija	Hemoragija Embolija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos	Idiopatinės pneumonijos sindromas	Plaučių edema Kosulys Pneumonitas	Hipoksija	

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Stomatitas Ezofagitas Vėmimas Viduriavimas Dispepsija Pilvo skausmas Enteritas Kolitas	Vidurių užkietėjimas Skrandžio arba žarnyno perforacija Žarnų nepraeinamumas	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų venų okliuzinė liga Hepatomegalija Gelta			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Niežėjimas Alopecija	Eritema	Pigmentacijos sutrikimas Eritroderminė psoriazė	Sunkios toksinės odos reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejus
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Mialgija Artralgija			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Hemoraginis cistitas	Dizurija Oligurija Inkstų funkcijos nepakankamumas Cistitas Hematurija		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Azoospermija Amenorėja Makšties hemoragija	Menopauzės simptomai Moterų nevaisingumas Vyrų nevaisingumas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija Astenija Drebulys Generalizuota edema Uždegimas injekcijos vietoje Skausmas injekcijos vietoje Gleivinės uždegimas	Kelių organų funkcijos nepakankamumas Skausmas		

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Tyrimai	Padidėjęs kūno svoris Padidėjęs bilirubino kiekis Padidėjęs transaminazės kiekis Padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje Padidėjęs gamagliutamil-transferazės kiekis Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis		

### Vaikų populiacija

Nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos bent galimai susijusiomis su paciento parengimo transplantacijai procedūra naudojant tiotepą ir apie kurias gydant vaikus pranešta daugiau kaip vieną kartą, išvardytos toliau pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažniai apibūdinami taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Padidėjęs imlumas infekcijoms Sepsis	Trombocitopeninė purpura	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Su gydymu susiję antriniai piktybiniai navikai	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija Febrilinė neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai	Ūminė transplantato atmetimo reakcija Lėtinė transplantato atmetimo reakcija		
Endokrininiai sutrikimai	Hipopituuitarizmas Hipogenitalizmas Hipotirozė		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija Hiperglikemija		
Psichikos sutrikimai	Psichinės būsenos pasikeitimas	Psichinis sutrikimas dėl	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Dažnis nežinomas
		bendros sveikatos būklės	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Encefalopatija Traukuliai Kraujo išsiliejimas į smegenis Sutrikusi atmintis Parezė	Ataksija	Leukoencefalopatija
Ausų ir labirintų sutrikimai	Sutrikusi klausa		
Širdies sutrikimai	Širdies sustojimas	Širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos nepakankamumas Širdies funkcijos nepakankamumas	
Kraujagyslių sutrikimai	Hemoragija	Hipertenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Pneumonitas	Idiopatinės pneumonijos sindromas Plaučių hemoragija Plaučių edema Kraujavimas iš nosies Hipoksija Kvėpavimo sustojimas	Plaučių arterinė hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Stomatitas Vėmimas Viduriavimas Pilvo skausmas	Enteritas Žarnų obstrukcija	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų venų okliuzinė liga	Kepenų funkcijos nepakankamumas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Eritema Pleiskanojimas Pigmentacijos sutrikimas		Sunkios toksinės odos reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejus
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Sustojęs augimas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Šlapimo pūslės sutrikimai	Inkstų funkcijos nepakankamumas Hemoraginis cistitas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija Gleivinės uždegimas Skausmas Kelių organų funkcijos nepakankamumas		

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Dažnis nežinomas
Tyrimai	Padidėjęs bilirubino kiekis Padidėjęs transaminazės kiekis Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis	Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje Elektrolitų koncentracija kraujyje neatitinka normos Padidėjęs protrombino laiko santykis	

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### **4.9 Perdozavimas**

Tiotepos perdozavimo atvejų nenustatyta. Svarbiausios galimos perdozavimo sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra mieloabliacija ir pancitopenija.

Tiotepos priešnuodis nežinomas.

Atsižvelgiant į medicinines indikacijas, reikia atidžiai stebėti pacientų kraujo rodiklius ir imtis stiprių palaikomųjų priemonių.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai preparatai, alkiliniai preparatai, ATC kodas: L01AC01.

#### Veikimo mechanizmas

Tiotepa yra polifunkcinė citotoksinė medžiaga, cheminėmis ir farmakologinėmis charakteristikomis susijusi su azoto garstyčiomis. Manoma, jog tiotepa veikia radiomimetiškai, išskirdama etileno iminų radikalus, kurie, kaip ir taikant spindulinę terapiją, suardo DNR jungtis, pvz., alkilinant atomo N-7 guaniną, suardoma purinų bazių ir cukraus jungtis ir išlaisvinamas alkilintas guaninas.

#### Klinikinis saugumas ir veiksmingumas

Paciento parengimo transplantacijai procedūros metu turi būti sumažinamas ląstelių skaičius, o idealiu atveju sunaikinama liga. Tiotepos sukeliama mieloabliacija yra jos dozę ribojantis toksinis poveikis, todėl atliekant autologinę HPLT, tiotepos dozė galima reikšmingai padidinti. Atliekant alogeninę HPLT, paciento parengimo transplantacijai procedūra reikia pakankamai nuslopinti imunitetą ir užtikrinti pakankamą mieloabliacinį poveikį, kad būtų išvengta transplantato atmetimo reakcijos. Dėl stiprių mieloabliacinių charakteristikų tiotepa didina transplantato gavėjo imunitetą slopinantį poveikį ir mieloabliaciją, taip stiprindama transplantato prigijimą; tai kompensuoja prarastą su TAR susijusį limfocitų naikinamąjį poveikį navikinėms ląstelėms. Iš visų alkilinančių medžiagų tiotepa labiausiai



slopina navikinių ląstelių augimą *in vitro*, esant mažiausiam vaistinio preparato koncentracijos padidėjimui. Kadangi, nepaisant dozės padidinimo virš mielotoksinio lygio, tiotepa nesukelia ekstrameduliariai toksinio poveikio, kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ji jau kelis dešimtmečius naudojama prieš autologinę ir alogeninę HPLT.

Apibendrinami tiotepos veiksmingumą patvirtinantys viešai paskelbtų klinikinių tyrimų rezultatai:

#### Autologinė HPLT

##### Hematologinės ligos

*Transplantato prigrįjimas*: įrodyta, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą daro mieloabliacinį poveikį.

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus*: po penkerių metų pranešta apie maždaug 43 % išgyvenusių ligai neatsinaujinus pacientų, ir tai patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po autologinės HPLT yra veiksmingos hematologinėmis ligomis sergančių suaugusių pacientų gydymo strategijos.

*Recidyvas*: visų paciento parengimo transplantacijai procedūrų naudojant tiotepą atveju, recidyvo rodikliai, praėjus daugiau kaip vieneriems metams, buvo 60 % ir mažesni, o gydytojų nuomone, tai yra veiksmingumą patvirtinanti riba. Kai kurių vertintų paciento parengimo transplantacijai procedūrų atveju, apie mažesnius nei 60 % recidyvo rodiklius pranešta praėjus ir 5 metams.

*Bendras išgyvenamumas (BI, angl. Overall Survival, OS)*: BI rodiklis svyravo nuo 29 iki 87 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 22 iki 63 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM)*: RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 2,5 iki 29 %. Praėjus vieneriems metams, TSM rodikliai svyravo nuo 0 iki 21 %, ir tai patvirtina paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą saugumą prieš autologinę HPLT hematologinėmis ligomis sergantiems suaugusiems pacientams.

##### Solidiniai navikai

*Transplantato prigrįjimas*: įrodyta, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą daro mieloabliacinį poveikį.

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus*: procentiniai dydžiai, apie kuriuos pranešta per ilgesnį nei vienerių metų tolesnio stebėjimo laikotarpį patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po autologinės HPLT yra veiksmingos pacientų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, gydymo alternatyvos.

*Recidyvas*: visų paciento parengimo transplantacijai procedūrų naudojant tiotepą atveju, recidyvo rodikliai, praėjus daugiau kaip vieneriems metams, buvo mažesni nei 60 %, o gydytojų nuomone, tai yra veiksmingumą patvirtinanti riba. Kai kuriais atvejais recidyvo rodikliai, apie kuriuos pranešta po 5 ir po 6 metų, buvo 35 % ir 45 %.

*Bendras išgyvenamumas (BI)*: BI rodiklis svyravo nuo 30 iki 87 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 11,7 iki 87 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM)*: RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 0 iki 2 %. TRM rodikliai svyravo nuo 0 iki 7,4 %, ir tai patvirtina suaugusių pacientų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, parengimo autologinei HPLT procedūros naudojant tiotepą saugumą.

#### Alogeninė HPLT

##### Hematologinės ligos

*Transplantato prigrįjimas*: transplantatas (92–100 %) prigrįjo visų parengimo transplantacijai procedūrų, apie kurias pranešta, atveju, ir nuspręsta, kad tai įvyko numatytu laiku. Todėl galima padaryti išvadą, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą daro mieloabliacinį poveikį.

*TAR (transplantato atmetimo reakcija)*: visos paciento parengimo kaulų čiulpų transplantacijai procedūros, kurios buvo vertinamos, užtikrino nedidelį III–IV laipsnio ūminės TAR atvejų skaičių (nuo 4 iki 24 %).

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus (ILN)*: procentiniai dydžiai, apie kuriuos pranešta per nuo daugiau kaip 1 iki 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpį, patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po alogeninės HPLT yra veiksmingos hematologinėmis ligomis sergančių pacientų gydymo alternatyvos.

*Recidyvas*: visų parengimo transplantacijai procedūrų naudojant tiotepą atveju, recidyvo rodikliai, apie kuriuos pranešta praėjus daugiau kaip vieneriems metams buvo mažesni nei 40 % (gydytojų nuomone, tai yra veiksmingumą patvirtinanti riba). Kai kuriais atvejais, apie mažesnius nei 40 % recidyvo rodiklius pranešta praėjus ir 5 bei 10 metų.

*Bendras išgyvenamumas (BI)*: BI rodiklis svyravo nuo 31 iki 81 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 7,3 iki 120 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM)*: nedideli rodikliai, apie kuriuos pranešta, patvirtina hematologinėmis ligomis sergančių suaugusių pacientų parengimo alogeninei HPLT naudojant tiotepą saugumą.

### *Vaikų populiacija*

#### Autologinė HPLT

##### Solidiniai navikai

*Transplantato prigijimas*: transplantatas prigijo visų paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą atveju.

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus*: atliekant tyrimus, apie kuriuos pateikta informacija, per 36–57 mėnesių tolesnio stebėjimo laikotarpį ILN rodiklis svyravo nuo 46 iki 70 %. Atsižvelgiant į tai, kad visi pacientai buvo gydomi, nes jiems diagnozuoti didelį pavojų keliantys solidiniai navikai, ILN rezultatai patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po autologinės HPLT yra veiksmingos vaikų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, gydymo strategijos.

*Recidyvas*: visų paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą atveju, praėjus 12–57 mėnesių, recidyvo rodikliai svyravo nuo 33 iki 57 %. Atsižvelgiant į tai, kad visiems pacientams buvo diagnozuotas solidinių navikų recidyvas arba numatyta prasta prognozė, šie rodikliai patvirtina paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą veiksmingumą.

*Bendras išgyvenamumas (BI, angl. Overall Survival, OS)*: BI rodiklis svyravo nuo 17 iki 84 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 12,3 iki 99,6 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM)*: RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 0 iki 26,7 %. TSM rodikliai svyravo nuo 0 iki 18 %, ir tai patvirtina vaikų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, parengimo autologinei HPLT procedūrų naudojant tiotepą saugumą.

#### Aloginė HPLT

##### Hematologinės ligos

*Transplantato prigijimas*: transplantatas (96–100 %) prigijo visų paciento parengimo transplantacijai režimų, kurie buvo vertinami, atveju. Kraujas atstatytas per numatytą laiką.

*Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus*: procentiniai dydžiai, apie kuriuos pranešta per daugiau kaip vienerių metų stebėjimo laikotarpį, buvo 40–75 %. ILN rezultatai patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po aloginės HPLT yra veiksmingos hematologinėmis ligomis sergančių vaikų gydymo strategijos.

*Recidyvas*: visų paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą atveju, recidyvo rodiklis svyravo nuo 15 iki 44 %. Šie duomenys patvirtina paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą veiksmingumą gydant visas hematologines ligas.

*Bendras išgyvenamumas (BI, angl. Overall Survival, OS)*: BI rodiklis svyravo nuo 50 iki 100 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 9,4 iki 121 mėnesių.

*Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir su transplantatu susijęs mirtingumas (TSM)*: RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 0 iki 2,5 %. TSM rodikliai svyravo nuo 0 iki 30 %, ir tai patvirtina hematologinėmis ligomis sergančių vaikų parengimo alogeninei HPLT procedūros naudojant tiotepą saugumą.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Tiotepa nepatikimai absorbuojama virškinimo trakte: dėl nestabilumo rūgštyje tiotepos neskiriama vartoti per burną.

### Pasiskirstymas

Tiotepa smarkiai jungiasi su lipidais. Preparatą paskyrus intraveniniu būdu, veikliosios medžiagos koncentracija kraujo plazmoje atitinka dviejų talpų bioakumuliacijos modelį su greito pasiskirstymo faze. Tiotepos pasiskirstymo apimtis yra didelė ir yra informacijos, kad ji svyruoja nuo 40,8 l/m<sup>2</sup> iki 75 l/m<sup>2</sup>, o tai rodo, kad ji pasiskirto po visą organizmo vandenį. Atrodo, kad tikroji tiotepos pasiskirstymo apimtis nepriklauso nuo skiriamos dozės. Prie baltymų kraujo plazmoje neprisijungusi frakcija yra 70–90 %; pateikiama informacijos apie nereikšmingą tiotepos jungimąsi su gama-globuliniu ir minimalų jungimąsi su albuminu (10–30 %).

Preparatą paskyrus intraveniniu būdu, vaistinio preparato kiekis smegenų skystyje beveik prilygsta jo koncentracijai kraujo plazmoje, vidutinis preparato koncentracijos smegenų skystyje ir kraujo plazmoje plotų po kreive (AUC) santykis yra 0,93. Pirmojo aktyviojo tiotepos metabolito, apie kurį pranešta, tepos koncentracija smegenų skystyje ir kraujo plazmoje viršija pirminio junginio koncentraciją.

### Biotransformacija

Tiotepa greitai ir aktyviai metabolizuojama kepenyse, o metabolitus būtų galima aptikti šlapime per vieną valandą nuo infuzijos. Preparato metabolitai yra aktyvios alkilinančios medžiagos, tačiau kokį vaidmenį jie atlieka preparatu tiotepa naikinant naviką dar neišaiškinta. Dėl citochromo P450 CYP2B ir CYP3A grupių izofermentų įvyksta tiotepos oksidacinė desulfurizacija ir ji pavirsta į pagrindinį aktyvųjį metabolitą tepą (trietileno fosforamidą). Bendras išskirtų tiotepos ir jos nustatytų metabolitų kiekis sudaro 54–100 % bendro alkilinančio poveikio, o tai reiškia, kad yra ir kitų alkilinančių metabolitų. Redukuoto glutationo (GSH) konjugatams virstant į N-konjugatus, susidaro GSH, cisteinilglicinas ir cisteino konjugatai. Šių metabolitų šlapime nerandama, o jeigu šie metabolitai susidaro, jie tikriausiai išsiskiria su tulžimi arba kaip tarpiniai metabolitai greitai pavirsta į tiotepos merkapturatą.

### Eliminacija

Tiotepos bendras klirensas svyravo nuo 11,4 iki 23,2 l/h/m<sup>2</sup>. Eliminacijos pusperiodis svyravo nuo 1,5 iki 4,1 valandos. Visi nustatyti metabolitai tepa, monochlorotepa ir tiotepos merkapturatas išsiskiria su šlapimu. Tiotepos ir tepos išsiskyrimas su šlapimu baigiasi praėjus 6 ir 8 valandoms. Vidutiniškai į šlapimą patenka 0,5 % nepakitusio vaistinio preparato ir monochlorotepos ir 11 % tepos ir tiotepos merkapturato.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Akivaizdžių metabolitų klirenso mechanizmų saturacijos skiriant dideles tiotepos dozes įrodymų nėra.

### Specialios populiacijos

#### *Vaikų populiacija*

Atrodo, kad didelėmis dozėmis vaikams nuo 2 iki 12 metų skiriamos tiotepos farmakokinetinės savybės nesiskiria nuo tų, apie kurias pranešta vaikams vartojant 75 mg/m<sup>2</sup> dozes arba panašias preparato dozes vartojant suaugusiesiems.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimai*

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis tiotepos eliminacijai neįvertintas.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimai*

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis tiotepos metabolizmui ir eliminacijai neįvertintas.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastinių ūmaus toksinio poveikio ir kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų neatlikta.

Tyrimai parodė, kad tiotepa genotoksiškai *in vitro* ir *in vivo* bei kancerogeniškai veikia peles ir žiurkes.

Tyrimai parodė, jog tiotepa kenkia pelių patinėlių vaisingumui ir spermatogenezei bei pelių patelių kiaušidžių funkcijai. Nustatyta, kad tiotepa daro teratogeninį poveikį pelėms ir žiurkėms ir sukelia

triušių embrionų žūtį. Šis poveikis nustatytas, paskyrus mažesnes nei žmonių vartojamas preparato dozes.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Milteliai

Nėra

#### Tirpiklis

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

TEPADINA nestabilus rūgštinėje terpėje.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas maišelis

2 metai.

#### Atidarius maišelį ir ištirpinus

Mikrobiologiniu požiūriu atidarytą ir ištirpintą vaistinį preparatą reikia nedelsiant suvartoti.

Ištirpinto vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas atidarytame maišelyje išlieka iki 48 valandas, laikant 2 °C–8 °C temperatūroje, ir iki 6 valandas, laikant 25 °C temperatūroje.

Jeigu paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Paprastai paruošto tirpalo laikymo laikas negali viršyti pirmiau minėtose sąlygose nurodyto laiko, nebent tirpalas buvo ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Maišelį laikyti aliuminiame apvalkale, kad būtų apsaugotas nuo atidarymo.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

TEPADINA 200 mg

TEPADINA pristatomas dviejų kamerų maišelyje, kurio vienoje kameroje yra 200 mg miltelių, o kitoje kameroje yra 200 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA pristatomas dviejų kamerų maišelyje, kurio vienoje kameroje yra 400 mg miltelių, o kitoje kameroje yra 400 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

TEPADINA 200 mg ir 400 mg maišelis pagamintas iš daugiasluoksnio poliolefino/stireno blokinių kopolimero ir turi iš to paties poliolefino/stireno pagamintus tris vamzdelius, turinčius skirtingas uždarymo sistemas:

- atsukamą (iš polipropileno arba termoplastinio elastomero);

- sujungiamą jungtį, sudarytą iš Luerio užrakto (iš silikono/polikarbonato) ir sujungiamojo dangtelio (iš polipropileno);
- sandarų dangtelį, kuris naudojamas tik gamybos metu (liofilizacija), pagamintą iš polipropileno su chlorobutilo liofilizato kamščiu ir užsandarintą vienkartinio aliumininio gaubteliu.

Kiekvienas maišelis įpakotas į aliumininį apvalkalą.

Vienoje pakuotėje yra 1 maišelis.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

### TEPADINA ruošimas

Ruošiant TEPADINA būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo tvarkos. Visos perkėlimo procedūros atliekamos griežtai laikantis sterilumo sąlygų, geriausia naudojant apsauginį vertikalų laminarinio tekėjimo gaubtuvą.

Taip pat, kaip ir ruošiant kitus citotoksinius junginius, TEPADINA tirpalus reikia tvarkyti ir ruošti atsargiai, siekiant išvengti atsitiktinio sąlyčio su oda arba gleivinėmis. Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti vietines reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina kruopščiai praplauti vandeniu.

### Atidarymas ir ištirpinimas

TEPADINA maišelis turi būti ištirpinti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Galutinai tirpalas paruošiamas pašalinus nuplėšiamą dviejų kamerų maišelio sandariklį ir išmaišius turinį (miltelius ir tirpiklį), kol visiškai ištirps milteliai.

Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos. Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus be kietųjų dalelių.

### Dozė koreguojama atsižvelgiant į dozavimą (4.2 skyrius)

#### TEPADINA 200 mg

Siekiant užtikrinti tinkamą vartojamos dozės kiekį, ją gali tekti koreguoti, ištraukiant arba pridėdant tirpalo, kaip nurodyta toliau:

- *ištraukimas (jei reikalinga dozė yra mažesnė nei 200 mg)*  
prireikus, per Luerio lizdą (naudojimo instrukcijos pakuotės lapelis, 5 žingsnis) graduotu švirkštu ištraukite atitinkamą paruošto tirpalo (1 mg/ml) kiekį arba nustatykite infuzinę pompą, mililitrais nurodydami vartojamo vaistinio preparato kiekį;
- *papildymas (jei reikalinga dozė yra didesnė nei 200 mg)*  
reikalingas paruošto tirpalo kiekis iš TEPADINA 15 mg arba 100 mg flakonų (10 mg/ml) per Luerio lizdą (naudojimo instrukcijos pakuotės lapelis, 5 žingsnis) turi būti perkeltas į TEPADINA200 mg infuzinį maišelį.

#### TEPADINA 400 mg

Siekiant užtikrinti tinkamą vartojamos dozės kiekį, ją gali tekti koreguoti, ištraukiant arba pridėdant tirpalo, kaip nurodyta toliau:

- *ištraukimas (jei reikalinga dozė yra mažesnė nei 400 mg)*  
prireikus, per Luerio lizdą (naudojimo instrukcijos pakuotės lapelis, 5 žingsnis) graduotu švirkštu ištraukite atitinkamą paruošto tirpalo (1 mg/ml) kiekį arba nustatykite infuzinę pompą, mililitrais nurodydami vartojamo vaistinio preparato kiekį;
- *papildymas (jei reikalinga dozė yra didesnė nei 400 mg)*  
reikalingas paruošto tirpalo kiekis iš TEPADINA 15 mg arba 100 mg flakonų (10 mg/ml) per Luerio lizdą (naudojimo instrukcijos pakuotės lapelis, 5 žingsnis) turi būti perkeltas į TEPADINA 400 mg infuzinį maišelį.

### Vartojimas

TEPADINA infuzinį tirpalą prieš vartojimą būtina vizualiai patikrinti, ar jame nėra kietųjų dalelių.

Tirpalą su nuosėdomis būtina išmesti.

Prieš atliekant kiekvieną infuziją ir po jos į veną įstatytą kateterio vamzdelį reikia praplauti maždaug 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

Infuzinį tirpalą pacientams būtina leisti naudojant infuzijos rinkinį, kuriame yra vamzdelis su 0,2 µm filtru. Filtravimas nekeičia tirpalo savybių.

### Atliekų tvarkymas

TEPADINA galima vartoti tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB), Italija

Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/622/003

EU/1/10/622/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. kovo 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. lapkričio 17 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TEPADINA 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
tiotepa

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename flakone yra 15 mg tiotepos. Ištirpius miltelius 1,5 ml injekcinio vandens, kiekviename mililitre yra 10 mg tiotepos.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Ištirpinus miltelius ir praskiedus leisti į veną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis vaistas.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Ištirpinus miltelius, šaldytuve laikomą vaistą reikia suvartoti per 8 valandas.  
Šaldytuve laikomą praskiestą vaistą reikia suvartoti per 24 valandas.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/622/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

TEPADINA 15 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

TEPADINA 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
tiotepa  
Leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

15 mg

**6. KITA**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TEPADINA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
tiotepa

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename flakone yra 100 mg tiotepos. Ištirpius miltelius 10 ml injekcinio vandens, kiekviename mililitre yra 10 mg tiotepos.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Ištirpinus miltelius ir praskiedus leisti į veną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis vaistas.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Ištirpinus miltelius, šaldytuve laikomą vaistą reikia suvartoti per 8 valandas.  
Šaldytuve laikomą praskiestą vaistą reikia suvartoti per 24 valandas.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C –8 °C). Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/622/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

TEPADINA 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

TEPADINA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
tiotepa  
Leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg

**6. KITA**

ADIENNE S.r.l. S.U.



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TEPADINA 200 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
tiotepa

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename maišelyje yra 200 mg tiotepos.

Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Tirpiklis: natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui

Viename maišelyje yra 200 mg tiotepos ir 200 ml tirpiklio

1 maišelis

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Ištirpintus miltelius leisti į veną.

Nuimkite sandariklį ir švelniai sumaišykite miltelius su tirpikliu.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį, kuriame pateiktos instrukcijos ir rekomenduojama dozė.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis vaistas.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Atidarius maišelį ir ištirpinus: Daugiau informacijos žr. lapelyje.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.  
Maišelį laikyti aliuminiame apvalkale, kad būtų apsaugotas nuo atidarymo.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/622/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

TEPADINA 200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN

NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**Aliumininis apvalkalas**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TEPADINA 200 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
tiotepa

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename maišelyje yra 200 mg tiotepos.  
Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Tirpiklis: natrio chloridas ir injekcinis vanduo  
Daugiau informacijos žr. lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
Viename maišelyje yra 200 mg tiotepos ir 200 ml tirpiklio  
1 maišelis

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Ištirpintus miltelius leisti į veną.  
Nuimkite sandariklį ir švelniai sumaišykite miltelius su tirpikliu.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį, kuriame pateiktos instrukcijos ir rekomenduojama dozė.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis vaistas.

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Atidarius maišelį ir ištirpinus: Daugiau informacijos žr. lapelyje.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2–8 °C). Negalima užšaldyti.  
Maišelį laikyti aliuminiame apvalkale, kad būtų apsaugotas nuo atidarymo

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/622/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### Vidinio maišelio etiketė

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TEPADINA 200 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
tiotepa

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Viename maišelyje yra 200 mg tiotepos.

Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tirpiklis: natrio chloridas ir injekcinis vanduo  
Daugiau informacijos žr. lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
Viename maišelyje yra 200 mg tiotepos ir 200 ml tirpiklio  
1 maišelis

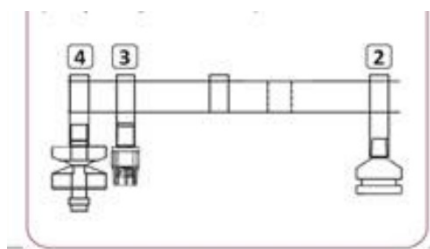
#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpintus miltelius leisti į veną.

Nuimkite sandariklį ir švelniai sumaišykite miltelius su tirpikliu.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį, kuriame pateiktos instrukcijos ir rekomenduojama dozė.

- 2 – sandarus dangtelis (NIEKADA jo nenaudokite)
- 3 – Luerio lizdas (dozės koregavimui ir vaistų infuzijai)
- 4 – atsukamas lizdas (vaistų infuzijai)



#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis vaistas.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Atidarius maišelį ir ištirpinus: Daugiau informacijos žr. lapelyje.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.  
Maišelį laikyti aliuminiame apvalkale, kad būtų apsaugotas nuo atidarymo.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/622/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TEPADINA 400 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
tiotepa

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename maišelyje yra 400 mg tiotepos.  
Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Tirpiklis: natrio chloridas ir injekcinis vanduo.  
Daugiau informacijos žr. lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
Viename maišelyje yra 400 mg tiotepos ir 400 ml tirpiklio  
1 maišelis

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Ištirpintus miltelius leisti į veną.  
Nuimkite sandariklį ir švelniai sumaišykite miltelius su tirpikliu.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį, kuriame pateiktos instrukcijos ir rekomenduojama dozė.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis vaistas.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Atidarius maišelį ir ištirpinus: Daugiau informacijos žr. lapelyje.

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.  
Maišelį laikyti aliuminiame apvalkale, kad būtų apsaugotas nuo atidarymo.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/622/003

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

TEPADINA 400 mg

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**Aliumininis apvalkalas**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TEPADINA 400 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
tiotepa

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename maišelyje yra 400 mg tiotepos.  
Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Tirpiklis: natrio chloridas ir injekcinis vanduo  
Daugiau informacijos žr. lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
Viename maišelyje yra 400 mg tiotepos ir 400 ml tirpiklio  
1 maišelis

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Ištirpintus miltelius leisti į veną.  
Nuimkite sandariklį ir švelniai sumaišykite miltelius su tirpikliu.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį, kuriame pateiktos instrukcijos ir rekomenduojama dozė.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis vaistas.

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Atidarius maišelį ir ištirpinus: Daugiau informacijos žr. lapelyje.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2–8 °C). Negalima užšaldyti.  
Maišelį laikyti aliuminiame apvalkale, kad būtų apsaugotas nuo atidarymo

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/622/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### Vidinio maišelio etiketė

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TEPADINA 400 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
tiotepa

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Viename maišelyje yra 400 mg tiotepos.  
Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tirpiklis: natrio chloridas ir injekcinis vanduo  
Daugiau informacijos žr. lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

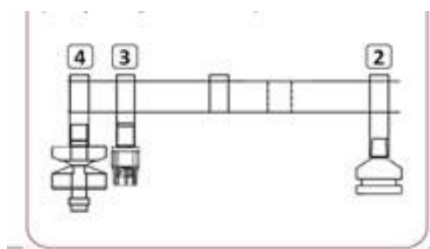
Milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
Viename maišelyje yra 400 mg tiotepos ir 400 ml tirpiklio  
1 maišelis

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpintus miltelius leisti į veną.  
Nuimkite sandariklį ir švelniai sumaišykite miltelius su tirpikliu.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį, kuriame pateiktos instrukcijos ir rekomenduojama dozė.

- 2 – sandarus dangtelis (NIEKADA jo nenaudokite)
- 3 – Luerio lizdas (dozės koregavimui ir vaistų infuzijai)
- 4 – atsukamas lizdas (vaistų infuzijai)



#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis vaistas.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Atidarius maišelį ir ištirpinus: Daugiau informacijos žr. lapelyje.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.  
Maišelį laikyti aliuminiame apvalkale, kad būtų apsaugotas nuo atidarymo.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/622/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **TEPADINA 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui** tiotepa

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra TEPADINA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TEPADINA
3. Kaip vartoti TEPADINA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TEPADINA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra TEPADINA ir kam jis vartojamas**

TEPADINA sudėtyje yra veikliosios medžiagos tiotepos, kuri priskiriama prie vaistų, kurios vadinamos alkilinančiomis medžiagomis, grupės.

TEPADINA vartojamas parengti pacientus kaulų čiulpų transplantacijai. Preparatas veikia naikindamas kaulų čiulpų ląsteles. Tai suteikia galimybę transplantuoti naujas kaulų čiulpų ląsteles (hematopoetines progenitorines ląsteles), kurios savo ruožtu suteikia galimybę organizmui gaminti sveikas kraujo ląsteles.

TEPADINA galima vartoti suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant TEPADINA**

##### **TEPADINA vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija tiotepai,
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galėjote pastoti,
- jeigu žindote kūdikį,
- jeigu suleista vakcina nuo geltonosios karštinės, gyvų virusų ir bakterijų.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- jūsų kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi,
- jūsų širdies arba plaučių funkcija sutrikusi,
- jums pasireiškia priepuoliai (epilepsija) arba jie pasireiškėdavo praityje (jei buvo gydoma fenitoinu ar fosfenitoinu).

Kadangi TEPADINA naikina kaulų čiulpų ląsteles, atsakingas už kraujo ląstelių gamybą, gydymo laikotarpiu reguliariai bus atliekami tyrimai siekiant nustatyti kraujo ląstelių skaičių.

Siekiant išvengti infekcijų ir jas gydyti Jums reikės vartoti priešinfekcinius vaistus.

Ateityje TEPADINA gali sukelti kitos rūšies vėžį. Gydytojas aptars šį pavojų su jumis.

### **Kiti vaistai ir TEPADINA**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai būtina pasakyti gydytojui prieš vartojant TEPADINA. TEPADINA negalima vartoti nėštumo metu.

Gydymo metu TEPADINA vartojantys vyrai ir moterys privalo naudoti veiksmingus kontracepcijos būdus. Pacientams vyrams gydymo TEPADINA laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos nerekomenduojama susilaukti vaikų.

Nežinoma, ar šis vaistinis preparatas išsiskiria į motinos pieną. Gydymo TEPADINA metu moterims negalima žindyti kūdikio.

TEPADINA gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradėdant gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užšaldyti spermą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Tam tikros nepageidaujamos tiotepos sukeltos reakcijos, kaip antai galvos svaigimas, galvos skausmas ir neryškus matymas, gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei jaučiate poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti TEPADINA**

Jūsų gydytojas apskaičiuos dozę pagal jūsų kūno paviršiaus plotą arba svorį ir ligą.

### **Kaip TEPADINA vartojamas**

Vieną flakoną praskiesto preparato TEPADINA į veną intraveninės infuzijos būdu sulašina kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Viena infuzija bus skiriama 2–4 valandas.

### **Vartojimo dažnis**

Infuzija bus jums skiriama kas 12 arba 24 valandas. Procedūra gali trukti iki 5 dienų. Preparato vartojimo dažnis ir procedūros trukmė priklauso nuo jūsų ligos.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

TEPADINA, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausi šalutiniai reiškiniai, kuriuos gali sukelti gydymas preparatu TEPADINA arba transplantacijos procedūra, yra:

- kraujo apykaitoje esančių kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (numatytas vaisto, skirto parengti jūsų organizmą transplantato infuzijai, poveikis);
- infekcija;
- kepenų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų venų užsikimšimą;
- transplantatas „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija);
- kvėpavimo komplikacijos.

Jūsų gydytojas nuolat tikrins kraujo kūnelių skaičių jūsų kraujyje ir kepenų fermentų kiekį, kad galėtų nustatyti ir pašalinti šį poveikį.

TEPADINA sukelti reiškiniai gali pasireikšti tam tikru dažniu, kuris apibūdinamas taip:

**Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- padidėjęs imlumas infekcijai
- uždegiminė viso organizmo būklė (sepsis)
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija)
- transplantuotos ląstelės „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija)
- galvos svaigimas, galvos skausmas, neryškus matymas
- nekontroliuojamas kūno drebėjimas (traukuliai)
- dygsėjimo, dilgčiojimo ar tirpulio pojūtis (parestezija)
- dalinis judėjimo galios praradimas
- širdies sustojimas
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas
- burnos ertmės uždegimas (mukozitas)
- sudirgęs skrandis, stemplė, žarnynas
- gaubtinės žarnos uždegimas
- anoreksija, sumažėjęs apetitas
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- odos išbėrimas, niežėjimas, pleiskanojimas
- odos pigmentacijos sutrikimas (nepainioti su gelta – žr. toliau)
- raudonis (eritema)
- plaukų slinkimas
- nugaros ir pilvo skausmas, skausmas
- raumenų ir sąnarių skausmas
- širdies elektrinių širdies impulsų nukrypimas nuo normos (aritmija)
- plaučių audinio uždegimas
- padidėjusios kepenys
- pakitusi organų funkcija
- kepenų venos užsikimšimas (venų okliuzinė liga, VOL)
- pageltusi oda ir akys (gelta)
- sutrikusi klausa
- limfos tekėjimo obstrukcija
- padidėjęs kraujo spaudimas
- padidėjęs kepenų, inkstų ir virškinimo fermentų kiekis
- elektrolitų koncentracijos kraujyje nukrypimas nuo normos
- kūno svorio padidėjimas
- karščiavimas, bendras silpnumas, drebulys
- kraujavimas (hemoragija)
- kraujavimas iš nosies
- viso kūno tinimas dėl skysčių kaupimosi (edema)
- skausmas arba uždegimas injekcijos vietoje
- akių infekcija (konjunktyvitas)
- sumažėjęs spermatozoidų skaičius
- kraujavimas iš makšties
- menstruacijų nebuvimas (amenorėja)
- sutrikusi atmintis
- sustojęs kūno svorio ir ūgio augimas
- sutrikusi šlapimo pūslės funkcija
- sumažėjusi testosterono gamyba
- nepakankama skydliaukės hormono gamyba
- nepakankamas hipofizės aktyvumas
- sutrikusi psichinė būklė

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- nerimas, sumišimas
- neįprastas vienos iš galvos smegenų arterijos išsipūtimas (galvos smegenų aneurizma)
- padidėjęs kreatinino kiekis
- alerginės reakcijos
- kraujagyslės okliuzija (embolija)

- širdies ritmo sutrikimas
- širdies funkcijos nepakankamumas
- širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos nepakankamumas
- deguonies trūkumas
- skysčio kaupimasis plaučiuose (plaučių edema)
- plaučių kraujavimas
- kvėpavimo sustojimas
- kraujo išsiskyrimas su šlapimu (hematurija) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas
- šlapimo pūslės uždegimas
- jaučiamas nepatogumas šlapinantis ir sumažėjęs šlapimo kiekis (dizurija ir oligurija)
- padidėjęs azoto sudedamųjų dalių kiekis šlapime (padidėjęs šlapalo azoto kiekis)
- katarakta
- kepenų funkcijos nepakankamumas
- kraujo išsiliejimas į smegenis
- kosulys
- vidurių užkietėjimas ir skrandžio funkcijos sutrikimas
- žarnų nepraeinamumas
- skrandžio perforacija
- raumenų tonuso pokyčiai
- ypač nekoordinuoti raumenų judesiai
- kraujosruvos dėl sumažėjusio trombocitų skaičiaus
- menopauzės simptomai
- vėžys (antras pirminis piktybinis navikas)
- smegenų funkcijos sutrikimas
- vyrų ir moterų nevaisingumas

#### **Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- odos uždegimas ir lupimasis sluoksniais (eritroderminė psoriazė)
- kliedesys, nervingumas, haliucinacijos, ažitacija
- skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa
- širdies raumens audinio uždegimas (miokarditas)
- širdies būklės sutrikimas (kardiomiopatija)

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- padidėjęs kraujo spaudimas plaučių arterijose (kraujagyslėse) (plaučių arterinė hipertenzija)
- sunkus odos pažeidimas (pvz., sunkūs sužalojimai, pūslės ir t. t.), galintis apimti visą kūno paviršių ir netgi kelti grėsmę gyvybei
- smegenų dalies (vadinamosios baltosios medžiagos) pažeidimas, kuris netgi gali kelti pavojų gyvybei (leukoencefalopatija).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti TEPADINA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C).  
Negalima užšaldyti.

Ištirpinus miltelius, 2 °C–8 °C temperatūroje laikomas vaistas išlieka stabilus 8 valandas.

Praskiestas vaistas, laikomas 2 °C–8 °C temperatūroje, išlieka stabilus 24 valandas, o laikomas 25 °C temperatūroje – 4 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistas turi būti suvartotas nedelsiant.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### TEPADINA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tiotepa. Viename flakone yra 15 mg tiotepos. Ištirpinus miltelius, kiekviename mililitre yra 10 mg tiotepos (10 mg/ml).
- TEPADINA sudėtyje nėra pagalbinių medžiagų.

### TEPADINA išvaizda ir kiekis pakuotėje

TEPADINA yra balti kristaliniai milteliai, tiekiami stikliniame flakone, kuriame yra 15 mg tiotepos. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonai.

### Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

### Malta

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

### Deutschland

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

### Nederland

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

### Eesti

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

### Norge

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

### Ελλάδα

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

### Österreich

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas:**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

**VAISTINIO PREPARATO RUOŠIMO REKOMENDACIJOS****TEPADINA 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**  
tiotepa

Prieš ruošdami ir skirdami TEPADINA, perskaitykite šias rekomendacijas.

**1. PRISTATYMAS**

TEPADINA tiekiamas po 15 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui.  
Prieš skiriant TEPADINA, reikia ištirpinti miltelius ir praskiesti.

## **2. SPECIALŪS REIKALAVIMAI ATLIEKOMS TVARKYTI IR VAISTINIAM PREPARATUI RUOŠTI**

### Bendroji informacija

Ruošiant TEPADINA būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo tvarkos. Visos perkėlimo procedūros atliekamos griežtai laikantis sterilumo sąlygų, geriausia naudojant apsauginį vertikalų laminarinio tekėjimo gaubtuvą.

Taip pat, kaip ir ruošiant kitus citotoksinius junginius, TEPADINA tirpalus reikia tvarkyti ir ruošti atsargiai, siekiant išvengti atsitiktinio sąlyčio su oda arba gleivinėmis. Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti vietines reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, odą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina kruopščiai praplauti vandeniu.

### TEPADINA dozės apskaičiavimas

TEPADINA skiriamas skirtingomis dozėmis kartu su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais pacientams prieš įprastinę hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją (HPLT) pacientams, kurie serga hematologinėmis ligomis arba kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.

Informacija apie TEPADINA dozavimą suaugusiems pacientams ir vaikams pateikiama pagal HPLT tipą (autologinė arba alogeninė) ir ligą.

### Dozavimas suaugusiems

#### *AUTOLOGINĖ HPLT*

#### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LIMFOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### CENTRINĖS NERVŲ SISTEMOS (CNS) LIMFOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### **Solidiniai navikai**

Rekomenduojama dozė pacientams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 2–5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### KRŪTIES VĖŽYS

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3–5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 3–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### KIAUŠIDŽIŲ VĖŽYS

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### GERMINOGENINIAI NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### *ALOGENINĖ HPLT*

#### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LIMFOMA

Limfoma sergantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.



## Vaikų populiacija

### *AUTOLOGINĖ HPLT*

#### **Solidiniai navikai**

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (6 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

### *ALOGENINĖ HPLT*

#### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 200 mg/m<sup>2</sup> per parą (8 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### REFRAKTERINĖ CITOPENIJA

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### GENETINĖS LIGOS

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### PJAUTUVO PAVIDALO LAŠTELIŲ ANEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### Miltelių tirpinimas

TEPADINA miltelius reikia ištirpinti 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens.

Naudodami švirkštą su adata, steriliomis sąlygomis įtraukite 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens.

Per guminį kamštį suleiskite švirkšto turinį į flakoną.

Ištraukite švirkštą su adata ir kelis kartus apversdami flakoną, jį suplakite. Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus be kietųjų dalelių. Paruošti tirpalai kartais gali būti opalescentiniai, tačiau tokius tirpalus vartoti leidžiama.

#### Praskiedimas infuziniame maišelyje

Paruoštas tirpalas yra hipotoninis ir prieš vartojant jį būtina dar labiau praskiesti 500 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo (1 000 ml, jei dozė yra didesnė nei 500 mg) arba atitinkamu kiekiu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo, kad būtų gauta galutinė TEPADINA koncentracija nuo 0,5 iki 1 mg/ml.

#### Vartojimas

TEPADINA infuzinį tirpalą prieš vartojimą būtina vizualiai patikrinti, ar jame nėra kietųjų dalelių. Tirpalą su nuosėdomis būtina išmesti.

Infuzinį tirpalą pacientams būtina leisti naudojant infuzijos rinkinį, kuriame yra vamzdelis su 0,2 µm filtru. Filtravimas nekeičia tirpalo savybių.

TEPADINA steriliomis sąlygomis suleidžiamas į veną per 2–4 valandas, atliekant infuziją kambario temperatūroje (apie 25 °C) ir esant įprastiniam apšvietimui.

Prieš atliekant kiekvieną infuziją ir po jos į veną įstatytą kateterio vamzdelį reikia praplauti maždaug 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

#### Atliekų tvarkymas

TEPADINA galima vartoti tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### TEPADINA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui tiotepa

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TEPADINA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TEPADINA
3. Kaip vartoti TEPADINA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TEPADINA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra TEPADINA ir kam jis vartojamas

TEPADINA sudėtyje yra veikliosios medžiagos tiotepos, kuri priskiriama prie vaistų, kurios vadinamos alkilinančiomis medžiagomis, grupės.

TEPADINA vartojamas parengti pacientus kaulų čiulpų transplantacijai. Preparatas veikia naikindamas kaulų čiulpų ląsteles. Tai suteikia galimybę transplantuoti naujas kaulų čiulpų ląsteles (hematopoetines progenitorines ląsteles), kurios savo ruožtu suteikia galimybę organizmui gaminti sveikas kraujo ląsteles.

TEPADINA galima vartoti suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant TEPADINA

##### TEPADINA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tiotepai,
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galėjote pastoti,
- jeigu žindote kūdikį,
- jeigu suleista vakcina nuo geltonosios karštinės, gyvų virusų ir bakterijų.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- jūsų kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi,
- jūsų širdies arba plaučių funkcija sutrikusi,
- jums pasireiškia priepuoliai (epilepsija) arba jie pasireiškėdavo praityje (jei buvo gydoma fenitoinu ar fosfenitoinu).

Kadangi TEPADINA naikina kaulų čiulpų ląsteles, atsakingas už kraujo ląstelių gamybą, gydymo laikotarpiu reguliariai bus atliekami tyrimai siekiant nustatyti kraujo ląstelių skaičių.

Siekiant išvengti infekcijų ir jas gydyti Jums reikės vartoti priešinfekcinius vaistus.

Ateityje TEPADINA gali sukelti kitos rūšies vėžį. Gydytojas aptars šį pavojų su jumis.

### **Kiti vaistai ir TEPADINA**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai būtina pasakyti gydytojui prieš vartojant TEPADINA. TEPADINA negalima vartoti nėštumo metu.

Gydymo metu TEPADINA vartojantys vyrai ir moterys privalo naudoti veiksmingus kontracepcijos būdus. Pacientams vyrams gydymo TEPADINA laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos nerekomenduojama susilaukti vaikų.

Nežinoma, ar šis vaistinis preparatas išsiskiria į motinos pieną. Gydymo TEPADINA metu moterims negalima žindyti kūdikio.

TEPADINA gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradėdant gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užšaldyti spermą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Tam tikros nepageidaujamos tiotepos sukeltos reakcijos, kaip antai galvos svaigimas, galvos skausmas ir neryškus matymas, gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei jaučiate poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti TEPADINA**

Jūsų gydytojas apskaičiuos dozę pagal jūsų kūno paviršiaus plotą arba svorį ir ligą.

### **Kaip TEPADINA vartojamas**

Vieną flakoną praskiesto preparato TEPADINA į veną intraveninės infuzijos būdu sulašina kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Viena infuzija bus skiriama 2–4 valandas.

### **Vartojimo dažnis**

Infuzija bus jums skiriama kas 12 arba 24 valandas. Procedūra gali trukti iki 5 dienų. Preparato vartojimo dažnis ir procedūros trukmė priklauso nuo jūsų ligos.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

TEPADINA, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausi šalutiniai reiškiniai, kuriuos gali sukelti gydymas preparatu TEPADINA arba transplantacijos procedūra, yra:

- kraujo apykaitoje esančių kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (numatytas vaisto, skirto parengti jūsų organizmą transplantato infuzijai, poveikis);
- infekcija;
- kepenų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų venų užsikimšimą;
- transplantatas „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija);
- kvėpavimo komplikacijos.

Jūsų gydytojas nuolat tikrins kraujo kūnelių skaičių jūsų kraujyje ir kepenų fermentų kiekį, kad galėtų nustatyti ir pašalinti šį poveikį.

TEPADINA sukelti reiškiniai gali pasireikšti tam tikru dažniu, kuris apibūdinamas taip:

**Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- padidėjęs imlumas infekcijai
- uždegiminė viso organizmo būklė (sepsis)
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija)
- transplantuotos ląstelės „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija)
- galvos svaigimas, galvos skausmas, neryškus matymas
- nekontroliuojamas kūno drebėjimas (traukuliai)
- dygsėjimo, dilgčiojimo ar tirpulio pojūtis (parestezija)
- dalinis judėjimo galios praradimas
- širdies sustojimas
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas
- burnos ertmės uždegimas (mukozitas)
- sudirgęs skrandis, stemplė, žarnynas
- gaubtinės žarnos uždegimas
- anoreksija, sumažėjęs apetitas
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- odos išbėrimas, niežėjimas, pleiskanojimas
- odos pigmentacijos sutrikimas (nepainioti su gelta – žr. toliau)
- raudonis (eritema)
- plaukų slinkimas
- nugaros ir pilvo skausmas, skausmas
- raumenų ir sąnarių skausmas
- širdies elektrinių širdies impulsų nukrypimas nuo normos (aritmija)
- plaučių audinio uždegimas
- padidėjusios kepenys
- pakitusi organų funkcija
- kepenų venos užsikimšimas (venų okliuzinė liga, VOL)
- pageltusi oda ir akys (gelta)
- sutrikusi klausa
- limfos tekėjimo obstrukcija
- padidėjęs kraujo spaudimas
- padidėjęs kepenų, inkstų ir virškinimo fermentų kiekis
- elektrolitų koncentracijos kraujyje nukrypimas nuo normos
- kūno svorio padidėjimas
- karščiavimas, bendras silpnumas, drebulys
- kraujavimas (hemoragija)
- kraujavimas iš nosies
- viso kūno tinimas dėl skysčių kaupimosi (edema)
- skausmas arba uždegimas injekcijos vietoje
- akių infekcija (konjunktyvitas)
- sumažėjęs spermatozoidų skaičius
- kraujavimas iš makšties
- menstruacijų nebuvimas (amenorėja)
- sutrikusi atmintis
- sustojęs kūno svorio ir ūgio augimas
- sutrikusi šlapimo pūslės funkcija
- sumažėjusi testosterono gamyba
- nepakankama skydliaukės hormono gamyba
- nepakankamas hipofizės aktyvumas
- sutrikusi psichinė būklė

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- nerimas, sumišimas
- neįprastas vienos iš galvos smegenų arterijos išsipūtimas (galvos smegenų aneurizma)- padidėjęs kreatinino kiekis

- alerginės reakcijos
- kraujagyslės okliuzija (embolija)
- širdies ritmo sutrikimas
- širdies funkcijos nepakankamumas
- širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos nepakankamumas
- deguonies trūkumas
- skysčio kaupimasis plaučiuose (plaučių edema)
- plaučių kraujavimas
- kvėpavimo sustojimas
- kraujo išsiskyrimas su šlapimu (hematurija) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas
- šlapimo pūslės uždegimas
- jaučiamas nepatogumas šlapinantis ir sumažėjęs šlapimo kiekis (dizurija ir oligurija)
- padidėjęs azoto sudedamųjų dalių kiekis šlapime (padidėjęs šlapalo azoto kiekis)
- katarakta
- kepenų funkcijos nepakankamumas
- kraujo išsiliejimas į smegenis
- kosulys
- vidurių užkietėjimas ir skrandžio funkcijos sutrikimas
- žarnų nepraeinamumas
- skrandžio perforacija
- raumenų tonuso pokyčiai
- ypač nekoordinuoti raumenų judesiai
- kraujosruvos dėl sumažėjusio trombocitų skaičiaus
- menopauzės simptomai
- vėžys (antras pirminis piktybinis navikas)
- smegenų funkcijos sutrikimas
- vyrų ir moterų nevaisingumas

#### **Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- odos uždegimas ir lupimasis sluoksniais (eritroderminė psoriazė)
- kliedesys, nervingumas, haliucinacijos, ažitacija
- skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa
- širdies raumens audinio uždegimas (miokarditas)
- širdies būklės sutrikimas (kardiomiopatija)

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- padidėjęs kraujo spaudimas plaučių arterijose (kraujagyslėse) (plaučių arterinė hipertenzija)
- sunkus odos pažeidimas (pvz., sunkūs sužalojimai, pūslės ir t. t.), galintis apimti visą kūno paviršių ir netgi kelti grėsmę gyvybei
- smegenų dalies (vadinamosios baltosios medžiagos) pažeidimas, kuris netgi gali kelti pavojų gyvybei (leukoencefalopatija).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti TEPADINA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C).  
Negalima užšaldyti.

Ištirpinus miltelius, 2 °C–8 °C temperatūroje laikomas vaistas išlieka stabilus 8 valandas.

Praskiestas vaistas, laikomas 2 °C–8 °C temperatūroje, išlieka stabilus 24 valandas, o laikomas 25 °C temperatūroje – 4 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistas turi būti suvartotas nedelsiant.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### TEPADINA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tiotepa. Viename flakone yra 100 mg tiotepos. Ištirpinus miltelius, kiekviename mililitre yra 10 mg tiotepos (10 mg/ml).
- TEPADINA sudėtyje nėra pagalbinių medžiagų.

### TEPADINA išvaizda ir kiekis pakuotėje

TEPADINA yra balti kristaliniai milteliai, tiekiami stikliniame flakone, kuriame yra 100 mg tiotepos. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonai.

### Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Danmark

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

### Deutschland

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

### Eesti

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

### Lietuva

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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

### Malta

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

### Nederland

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

### Norge

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas:**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

**VAISTINIO PREPARATO RUOŠIMO REKOMENDACIJOS****TEPADINA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**  
tiotepa

Prieš ruošdami ir skirdami TEPADINA, perskaitykite šias rekomendacijas.



## 1. PRISTATYMAS

TEPADINA tiekiamas po 100 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui.  
Prieš skiriant TEPADINA, reikia ištirpinti miltelius ir praskiesti.

## 2. SPECIALŪS REIKALAVIMAI ATLIEKOMS TVARKYTI IR VAISTINIAM PREPARATUI RUOŠTI

### Bendroji informacija

Ruošiant TEPADINA būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo tvarkos. Visos perkėlimo procedūros atliekamos griežtai laikantis sterilumo sąlygų, geriausia naudojant apsauginį vertikalių laminarinio tekėjimo gaubtuvą.  
Taip pat, kaip ir ruošiant kitus citotoksinius junginius, TEPADINA tirpalus reikia tvarkyti ir ruošti atsargiai, siekiant išvengti atsitiktinio sąlyčio su oda arba gleivinėmis. Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti vietines reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, odą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina kruopščiai praplauti vandeniu.

### TEPADINA dozės apskaičiavimas

TEPADINA skiriamas skirtingomis dozėmis kartu su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais pacientams prieš įprastinę hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją (HPLT) pacientams, kurie serga hematologinėmis ligomis arba kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.  
Informacija apie TEPADINA dozavimą suaugusiems pacientams ir vaikams pateikiama pagal HPLT tipą (autologinė arba alogeninė) ir ligą.

### Dozavimas suaugusiesiems

#### *AUTOLOGINĖ HPLT*

#### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LIMFOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### CENTRINĖS NERVŲ SISTEMOS (CNS) LIMFOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### **Solidiniai navikai**

Rekomenduojama dozė pacientams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 2–5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### KRŪTIES VĖŽYS

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3–5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 3–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### KIAUŠIDŽIŲ VĖŽYS

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### GERMINOGENINIAI NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### *ALOGENINĖ HPLT*

#### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LIMFOMA

Limfoma sergantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup>

(10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### Vaikų populiacija

#### *AUTOLOGINĖ HPLT*

#### **Solidiniai navikai**

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (6 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

#### *ALOGENINĖ HPLT*

#### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 200 mg/m<sup>2</sup> per parą (8 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### REFRAKTERINĖ CITOPENIJA

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### GENETINĖS LIGOS

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### PJAUTUVO PAVIDALO LAŠTELIŲ ANEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### Miltelių tirpinimas

TEPADINA miltelius reikia ištirpinti 10 ml sterilaus injekcinio vandens.

Naudodami švirkštą su adata, steriliomis sąlygomis įtraukite 10 ml sterilaus injekcinio vandens.

Per guminį kamštį suleiskite švirkšto turinį į flakoną.

Ištraukite švirkštą su adata ir kelis kartus apversdami flakoną, jį suplakite. Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus be kietųjų dalelių. Paruošti tirpalai kartais gali būti opalescentiniai, tačiau tokius tirpalus vartoti leidžiama.

#### Praskiedimas infuziniame maišelyje

Paruoštas tirpalas yra hipotoninis ir prieš vartojant jį būtina dar labiau praskiesti 500 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo (1 000 ml, jei dozė yra didesnė nei 500 mg) arba atitinkamu kiekiu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo, kad būtų gauta galutinė TEPADINA koncentracija nuo 0,5 iki 1 mg/ml.

#### Vartojimas

TEPADINA infuzinį tirpalą prieš vartojimą būtina vizualiai patikrinti, ar jame nėra kietųjų dalelių. Tirpalą su nuosėdomis būtina išmesti.

Infuzinį tirpalą pacientams būtina leisti naudojant infuzijos rinkinį, kuriame yra vamzdelis su 0,2 µm filtru. Filtravimas nekeičia tirpalo savybių.

TEPADINA steriliomis sąlygomis suleidžiamas į veną per 2–4 valandas, atliekant infuziją kambario temperatūroje (apie 25 °C) ir esant įprastiniam apšvietimui.

Prieš atliekant kiekvieną infuziją ir po jos į veną įstatytą kateterio vamzdelį reikia praplauti maždaug 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

#### Atliekų tvarkymas

TEPADINA galima vartoti tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### TEPADINA 200 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui tiotepa

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TEPADINA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TEPADINA
3. Kaip vartoti TEPADINA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TEPADINA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra TEPADINA ir kam jis vartojamas

TEPADINA sudėtyje yra veikliosios medžiagos tiotepos, kuri priskiriama prie vaistų, kurios vadinamos alkilinančiomis medžiagomis, grupės.

TEPADINA vartojamas parengti pacientus kaulų čiulpų transplantacijai. Preparatas veikia naikindamas kaulų čiulpų ląsteles. Tai suteikia galimybę transplantuoti naujas kaulų čiulpų ląsteles (hematopoetines progenitorines ląsteles), kurios savo ruožtu suteikia galimybę organizmui gaminti sveikas kraujo ląsteles.

TEPADINA galima vartoti suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant TEPADINA

##### TEPADINA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tiotepai,
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galėjote pastoti,
- jeigu žindote kūdikį,
- jeigu suleista vakcina nuo geltonosios karštinės, gyvų virusų ir bakterijų.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- jūsų kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi,
- jūsų širdies arba plaučių funkcija sutrikusi,
- jums pasireiškia priepuoliai (epilepsija) arba jie pasireiškėdavo praityje (jei buvo gydoma fenitoinu ar fosfenitoinu).

Kadangi TEPADINA naikina kaulų čiulpų ląsteles, atsakingas už kraujo ląstelių gamybą, gydymo laikotarpiu reguliariai bus atliekami tyrimai siekiant nustatyti kraujo ląstelių skaičių.

Siekiant išvengti infekcijų ir jas gydyti Jums reikės vartoti priešinfekcinius vaistus.

Ateityje TEPADINA gali sukelti kitos rūšies vėžį. Gydytojas aptars šį pavojų su jumis.

### **Kiti vaistai ir TEPADINA**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai būtina pasakyti gydytojui prieš vartojant TEPADINA. TEPADINA negalima vartoti nėštumo metu.

Gydymo metu TEPADINA vartojantys vyrai ir moterys privalo naudoti veiksmingus kontracepcijos būdus. Pacientams vyrams gydymo TEPADINA laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos nerekomenduojama susilaukti vaikų.

Nežinoma, ar šis vaistinis preparatas išsiskiria į motinos pieną. Gydymo TEPADINA metu moterims negalima žindyti kūdikio.

TEPADINA gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradėdant gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užšaldyti spermą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Tam tikros nepageidaujamos tiotepos sukeltos reakcijos, kaip antai galvos svaigimas, galvos skausmas ir neryškus matymas, gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei jaučiate poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **TEPADINA sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto maišelyje yra 709 mg (30,8 mmol) natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 35,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip vartoti TEPADINA**

Jūsų gydytojas apskaičiuos dozę pagal jūsų kūno paviršiaus plotą arba svorį ir ligą.

### **Kaip TEPADINA vartojamas**

Vieną flakoną praskiesto preparato TEPADINA į veną intraveninės infuzijos būdu sulašina kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Viena infuzija bus skiriama 2–4 valandas.

### **Vartojimo dažnis**

Infuzija bus jums skiriama kas 12 arba 24 valandas. Procedūra gali trukti iki 5 dienų. Preparato vartojimo dažnis ir procedūros trukmė priklauso nuo jūsų ligos.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

TEPADINA, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausi šalutiniai reiškiniai, kuriuos gali sukelti gydymas preparatu TEPADINA arba transplantacijos procedūra, yra:

- kraujo apykaitoje esančių kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (numatytas vaisto, skirto parengti jūsų organizmą; transplantato infuzijai, poveikis);
- infekcija;
- kepenų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų venų užsikimšimą;
- transplantatas „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija);
- kvėpavimo komplikacijos.

Jūsų gydytojas nuolat tikrins kraujo kūnelių skaičių jūsų kraujyje ir kepenų fermentų kiekį, kad galėtų nustatyti ir pašalinti šį poveikį.

TEPADINA sukeliami reiškiniai gali pasireikšti tam tikru dažnumu, kuris apibūdinamas taip:

**Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- padidėjęs imlumas infekcijai
- uždegiminė viso organizmo būklė (sepsis)
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija)
- transplantuotos ląstelės „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija)
- galvos svaigimas, galvos skausmas, neryškus matymas
- nekontroliuojamas kūno drebėjimas (traukuliai)
- dygsėjimo, dilgčiojimo ar tirpulio pojūtis (parestezija)
- dalinis judėjimo galios praradimas
- širdies sustojimas
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas
- burnos ertmės uždegimas (mukozitas)
- sudirgęs skrandis, stemplė, žarnynas
- gaubtinės žarnos uždegimas
- anoreksija, sumažėjęs apetitas
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- odos išbėrimas, niežėjimas, pleiskanojimas
- odos pigmentacijos sutrikimas (nepainioti su gelta – žr. toliau)
- raudonis (eritema)
- plaukų slinkimas
- nugaros ir pilvo skausmas, skausmas
- raumenų ir sąnarių skausmas
- širdies elektrinių širdies impulsų nukrypimas nuo normos (aritmija)
- plaučių audinio uždegimas
- padidėjusios kepenys
- pakitusi organų funkcija
- kepenų venos užsikimšimas (venų okliuzinė liga, VOL)
- pageltusi oda ir akys (gelta)
- sutrikusi klausa
- limfos tekėjimo obstrukcija
- padidėjęs kraujo spaudimas
- padidėjęs kepenų, inkstų ir virškinimo fermentų kiekis
- elektrolitų koncentracijos kraujyje nukrypimas nuo normos
- kūno svorio padidėjimas
- karščiavimas, bendras silpnumas, drebulys
- kraujavimas (hemoragija)
- kraujavimas iš nosies
- viso kūno tinimas dėl skysčių kaupimosi (edema)
- skausmas arba uždegimas injekcijos vietoje
- akių infekcija (konjunktyvitas)
- sumažėjęs spermatozoidų skaičius
- kraujavimas iš makšties
- menstruacijų nebuvimas (amenorėja)
- sutrikusi atmintis
- sustojęs kūno svorio ir ūgio augimas
- sutrikusi šlapimo pūslės funkcija
- sumažėjusi testosterono gamyba
- nepakankama skydliaukės hormono gamyba
- nepakankamas hipofizės aktyvumas
- sutrikusi psichinė būklė

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- nerimas, sumišimas
- neįprastas vienos iš galvos smegenų arterijos išsipūtimas (galvos smegenų aneurizma)
- padidėjęs kreatinino kiekis

- alerginės reakcijos
- kraujagyslės okliuzija (embolija)
- širdies ritmo sutrikimas
- širdies funkcijos nepakankamumas
- širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos nepakankamumas
- deguonies trūkumas
- skysčio kaupimasis plaučiuose (plaučių edema)
- plaučių kraujavimas
- kvėpavimo sustojimas
- kraujo išsiskyrimas su šlapimu (hematurija) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas
- šlapimo pūslės uždegimas
- jaučiamas nepatogumas šlapinantis ir sumažėjęs šlapimo kiekis (dizurija ir oligurija)
- padidėjęs azoto sudedamųjų dalių kiekis šlapime (padidėjęs šlapalo azoto kiekis)
- katarakta
- kepenų funkcijos nepakankamumas
- kraujo išsiliejimas į smegenis
- kosulys
- vidurių užkietėjimas ir skrandžio funkcijos sutrikimas
- žarnų nepraeinamumas
- skrandžio perforacija
- raumenų tonuso pokyčiai
- ypač nekoordinuoti raumenų judesiai
- kraujosruvos dėl sumažėjusio trombocitų skaičiaus
- menopauzės simptomai
- vėžys (antras pirminis piktybinis navikas)
- smegenų funkcijos sutrikimas
- vyrų ir moterų nevaisingumas

**Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- odos uždegimas ir lupimasis sluoksniais (eritroderminė psoriazė)
- kliesdys, nervingumas, haliucinacijos, ažitacija
- skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa
- širdies raumens audinio uždegimas (miokarditas)
- širdies būklės sutrikimas (kardiomiopatija)

**Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- padidėjęs kraujo spaudimas plaučių arterijose (kraujagyslėse) (plaučių arterinė hipertenzija)
- sunkus odos pažeidimas (pvz., sunkūs sužalojimai, pūslės ir t. t.), galintis apimti visą kūno paviršių ir netgi kelti grėsmę gyvybei
- smegenų dalies (vadinamosios baltosios medžiagos) pažeidimas, kuris netgi gali kelti pavojų gyvybei (leukoencefalopatija).

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti TEPADINA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Nevartokite šio vaisto pasibaigus ant dėžutės, etiketėje ar ant aliumininio apvalkalo ir maišelio nurodytam tinkamumo laikui. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.



Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Maišelį laikyti aliuminiame apvaskale, kad būtų apsaugotas nuo atidarymo.

Atidarius maišelį ir ištirpinus miltelius, vaistas išlieka stabilus iki 48 valandas, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, ir iki 6 valandas, laikant 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti iš karto.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### TEPADINA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tiotepa.

Viename maišelyje yra 200 mg tiotepos.

Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „TEPADINA sudėtyje yra natrio“).

### TEPADINA išvaizda ir kiekis pakuotėje

TEPADINA pristatomas dviejų kamerų maišelyje, kurio vienoje kameroje yra 200 mg tiotepos, o kitoje kameroje yra 200 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

Ištirpinus, maišelio turinys yra skaidrus ir bespalvis infuzinis tirpalas.

Kiekvienas maišelis įpakotas į aliumininį apvaskalą.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 maišelis.

### Registruotojas ir gamintojas

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB), Italija

Tel. +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tël/Tel: +32 51 79 40 12

### Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

### България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

### Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tël/Tel: +32 51 79 40 12

### Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

### Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

### Danmark

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

### Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

**Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

**Eesti**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Nederland**

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

**Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

## VAISTINIO PREPARATO RUOŠIMO REKOMENDACIJOS

### TEPADINA 200 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui tiotepa

Prieš ruošdami ir skirdami TEPADINA, perskaitykite šias rekomendacijas.

#### 1. PRISTATYMAS

Viename maišelyje yra 200 mg tiotepos.

Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

Prieš skiriant, TEPADINA reikia ištirpinti.

#### 2. DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

##### TEPADINA dozės apskaičiavimas

TEPADINA skiriamas skirtingomis dozėmis kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais pacientams prieš įprastinę hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją (HPLT) pacientams, kurie serga hematologinėmis ligomis arba kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.

Informacija apie TEPADINA dozavimą suaugusiems pacientams ir vaikams pateikiama pagal HPLT tipą (autologinę arba alogeninę) ir ligą.

Prireikus, TEPADINA dozė turi būti koreguojama atsižvelgiant į konkrečią paskirtį.

Jei reikalinga apskaičiuota dozė didesnė nei 200 mg, bet mažesnė, nei jos daugiklis, reikalingą miligramų kiekį vartotojas turės pridėti iš TEPADINA flakonų, naudodamas specialųjį TEPADINA 200 mg priedavą (Luerio lizdą) (naudojimo instrukcijos pakuotės lapelis, 5 žingsnis).

Jei reikalinga apskaičiuota dozė yra mažesnė nei 200 mg, vartotojas turės pašalinti visiškai paruošto 1 mg/ml tirpalo nereikalingą miligramų kiekį arba nustatyti infuzinę pompą, mililitrais nurodydamas vartojamo medicininio preparato kiekį.

##### Dozavimas suaugusiesiems

###### *AUTOLOGINĖ HPLT*

##### **Hematologinės ligos**

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

##### LIMFOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

##### CENTRINĖS NERVŲ SISTEMOS (CNS) LIMFOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

##### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės

prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

### **Solidiniai navikai**

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 2–5 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### **KRŪTIES VĖŽYS**

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3–5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

#### **CNS NAVIKAI**

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 3–4 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### **KIAUŠIDŽIŲ VĖŽYS**

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### **GERMINOGENINIAI NAVIKAI**

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

#### ***ALOGENINĖ HPLT***

### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### **LIMFOMA**

Limfoma sergantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### **DAUGYBINĖ MIELOMA**

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### **LEUKEMIJA**

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir

neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### Vaikų populiacija

#### *AUTOLOGINĖ HPLT*

##### **Solidiniai navikai**

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (6 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

#### *ALOGENINĖ HPLT*

##### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 200 mg/m<sup>2</sup> per parą (8 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### REFRAKTERINĖ CITOPENIJA

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### GENETINĖS LIGOS

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### PJAUTUVO PAVIDALO LAŠTELIŲ ANEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### Atidarius maišelį ir ištirpinus

TEPADINA 200 mg turi būti tirpinamas 200 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Galutinai tirpalas paruošiamas pašalinus nuplėšiamą dviejų kamerų maišelio sandariklį ir išmaišius turinį (miltelius ir tirpiklį), kol visiškai ištirps miteliai.

Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus be kietųjų dalelių.

Nevartokite šio vaistinio preparato, jei pastebėjote matomų pablogėjimo požymių.

#### Vartojimas

TEPADINA infuzinį tirpalą prieš vartojimą būtina vizualiai patikrinti, ar jame nėra kietųjų dalelių. Tirpalą su nuosėdomis būtina išmesti.

Infuzinį tirpalą pacientams būtina leisti naudojant infuzijos rinkinį, kuriame yra vamzdelis su 0,2 µm filtru. Filtravimas nekeičia tirpalo savybių.

TEPADINA steriliomis sąlygomis suleidžiamas į veną per 2–4 valandas, atliekant infuziją kambario temperatūroje (apie 25 °C) ir esant įprastiniam apšvietimui.

Prieš atliekant kiekvieną infuziją ir po jos į veną įstatytą kateterio vamzdelį reikia praplauti maždaug 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

### **3. SPECIALŪS REIKALAVIMAI ATLIEKOMS TVARKYTI IR VAISTINIAM PREPARATUI RUOŠTI**

#### Bendroji informacija

Ruošiant TEPADINA būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo tvarkos. Visos perkėlimo procedūros atliekamos griežtai laikantis sterilumo sąlygų, geriausia naudojant apsauginį vertikalų laminarinio tekėjimo gaubtuvą.

Taip pat, kaip ir ruošiant kitus citotoksinius junginius, TEPADINA tirpalus reikia tvarkyti ir ruošti atsargiai, siekiant išvengti atsitiktinio sąlyčio su oda arba gleivinėmis. Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti vietines reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, odą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina kruopščiai praplauti vandeniu.

#### Atliekų tvarkymas

TEPADINA galima vartoti tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

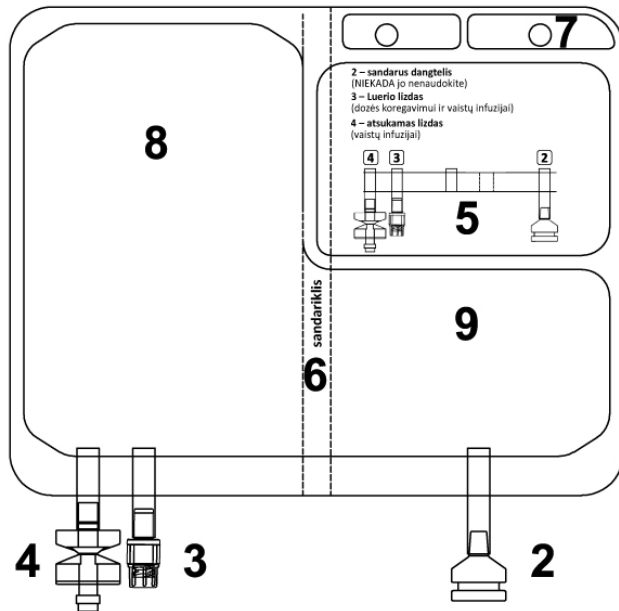
**A paveikslėlis**

1 – plėvelės įpjovos



**B paveikslėlis**

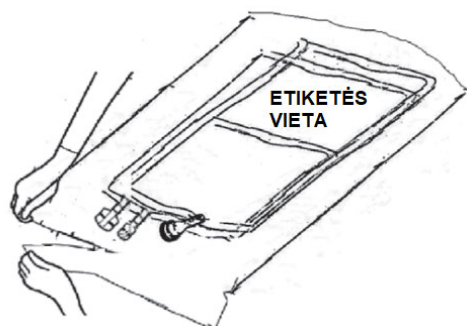
- 2 – sandarus dangtelis (NIEKADA jo nenaudokite)
- 3 – Luerio lizdas
- 4 – atsukamas lizdas
- 5 – etiketės vieta
- 6 – sandariklis (norint atidaryti, jis turi lūžti)
- 7 – skylė (maišeliui pakabinti)
- 8 – tirpiklio kamera
- 9 – miltelių kamera



## 1 – PLĖVELĖS NUPLĖŠIMAS

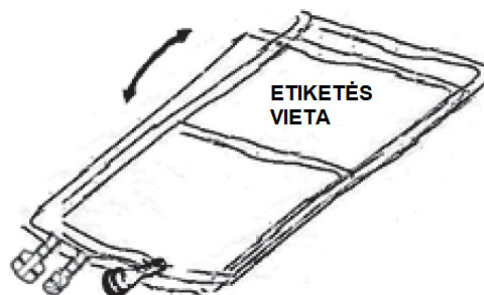
- a) Prieš atidarydami, padėkite maišelį ant švaraus ir stabilaus paviršiaus.
- b) Plėšimo linija per plėvelės įpjovas yra šalia lizdų (**A pav. 1 punktas**).
- c) Tam, kad pasiektumėte vidinį maišelį, laikykite už trumpųjų nuplėšiamos juostelės galų, kaip pavaizduota **C pav.**

C paveikslėlis



- d) Iš antros aliumininės pakuotės išimkite lankstųjį dviejų kamerų maišelį ir jį išlankstykite, **D pav.**

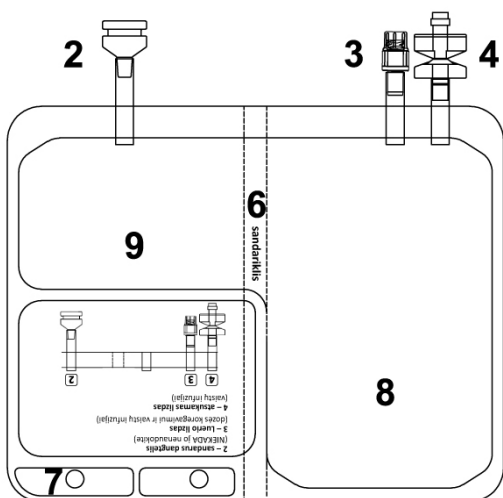
D paveikslėlis



## 2 – TIKRINIMAS PRIEŠ ATIDARANT MAIŠELĮ

Padėkite maišelį ant švaraus ir tvirto paviršiaus taip, kad užrašai būtų viršuje, o prijungimo lizdai nukreipti nuo jūsų, kaip pavaizduota **E pav.**  
Patikrinkite, kad per **2, 3, 4** jungtis ir iš **8, 9** kameros nebėgtų vaistinis preparatas. Patikrinkite sandariklio vientisumą **6** ir įsitinkite, kad **9** kamera yra sandari.

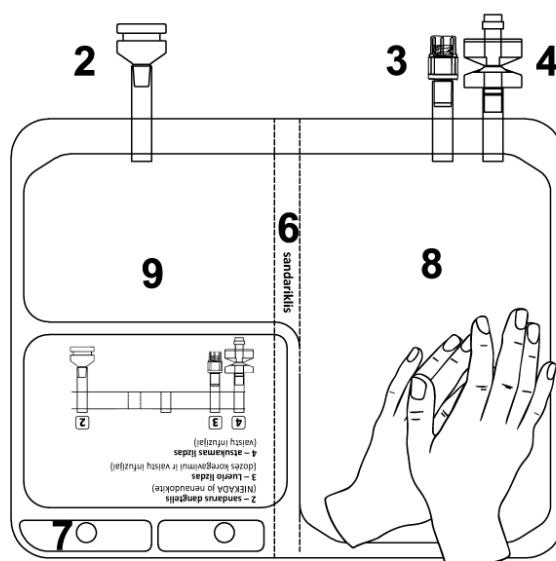
E paveikslėlis



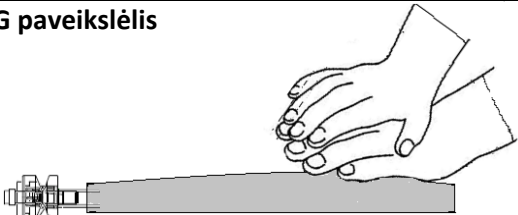
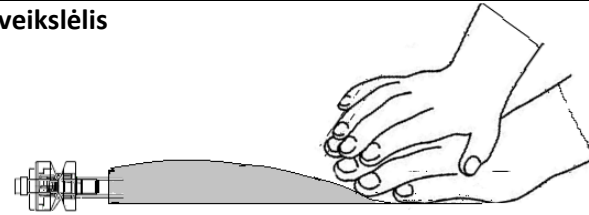


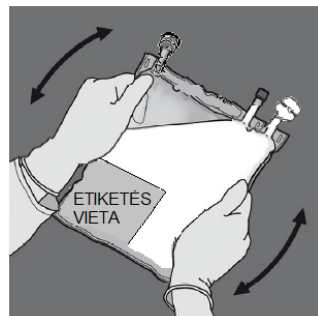
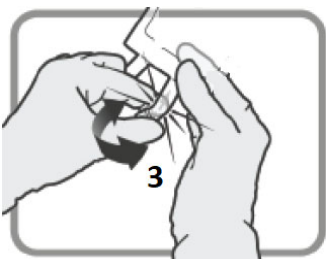
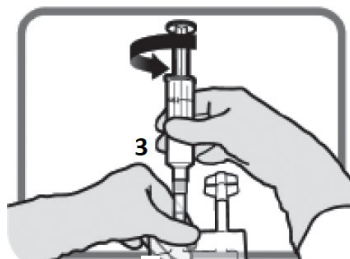
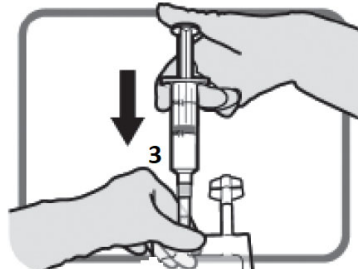
## 3 – MAIŠELIO ATIDARYMAS

Uždėkite rankas ant apatinės **8** kameros dalies (kaip pavaizduota **F pav.**).  
Tvirtai paspauskite, kad slėgis būtų tolygus, kol visiškai atsidarys sandariklis **6** (iki atsidarys sandariklis **6** reikia nepertraukiamai spausti apie 5 sekundes).

F paveikslėlis



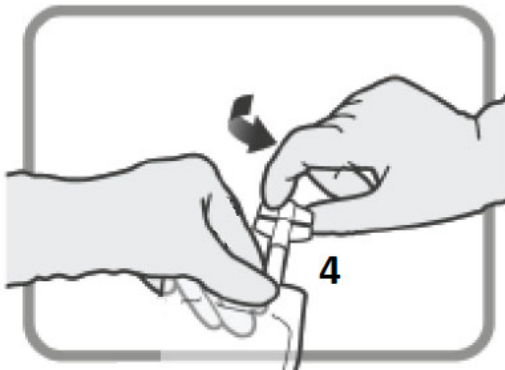


MAIŠELIS PRIŠ ATIDARYMĄ	MAIŠELIS PO ATIDARYMO	
<p><b>G paveikslėlis</b></p> 	<p><b>H paveikslėlis</b></p> 	
<p><b>NEREIKIA</b> stipriai spausti ar suslėgti.</p>	<p><b>I paveikslėlis</b></p> 	
4 – MAIŠELIO PATIKRINIMAS NORINT ĮSITIKINTI, KAD JIS ATIDARYTAS		
<p>Patikrinkite sandariklį <b>6</b>, dabar jo neturi matytis. <b>8</b> ir <b>9</b> kameros yra sujungtos.</p> <p><b>J paveikslėlis</b></p> 	<p>Švelniai maišykite, kol vaistinis preparatas visiškai ištirps.</p> <p><b>K paveikslėlis</b></p> 	
5 – DOZĖS KOREGAVIMAS – žr. 2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“ bei 3 skyrių „Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti“		
<p>Jeigu reikia pakoreguoti dozę, atsukite Luerio lizdą <b>3</b>. Nuo Luerio lizdo nusukite plastikinį dangtelį.</p> <p><b>L paveikslėlis</b></p> 	<p>Luerio užrakto įrankį prisukite taip, kaip pavaizduota M pav. Nenaudokite netinkamų ar ne Luerio užraktui <b>3</b> skirtų įrankių.</p> <p><b>M paveikslėlis</b></p>  <p>Įsitinkinkite, kad jungtis visiškai pritvirtinta ir priveržta.</p>	<p>Sureguliuokite dozę, kaip nurodyta <b>2</b> ir <b>3</b> skyriuje.</p> <p><b>N paveikslėlis</b></p>  <p>Užbaigę, įrankį nusukite. Prieš pradėdami infuziją, užsukite dangtelį ant Luerio lizdo <b>3</b>.</p>

**6 – SUJUNGIMAS: infuzijos rinkinį prie maišelio galima prijungti arba per Luerio jungtį, arba sujungiamąjį smaigalį.**

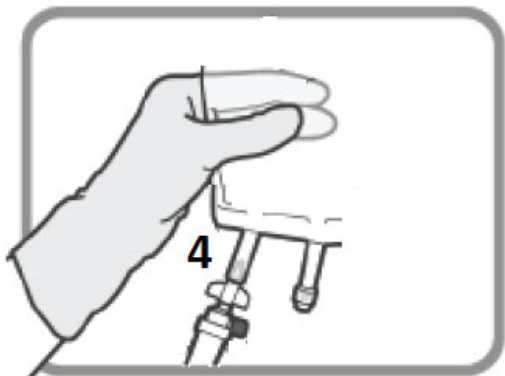
**A VARIANTAS – SUJUNGIAMASIS SMAIGALYS**

Jei infuzijos rinkinį norite prijungti per sujungiamąjį smaigalį, atsukite **4** lizdą. Prieš įkišdami smaigalį, nusukite plastikinį dangtelį.



**O paveikslėlis**

Įkiškite sujungiamąjį smaigalį.

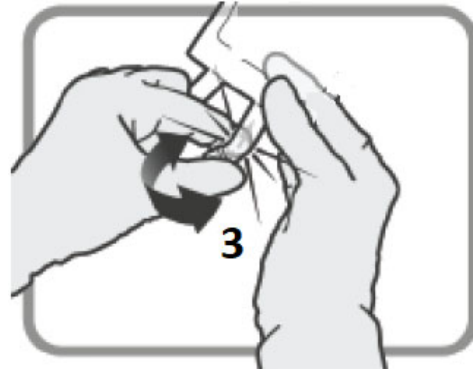


**P paveikslėlis**

**B VARIANTAS – LUERIO JUNGTIS**

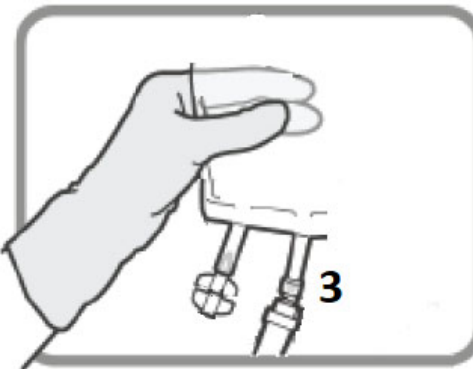
Jei infuzijos rinkinį jungsite per Luerio jungtį, nusukite Luerio lizdo dangtelį **3**.

Prieš prijungdami Luerio jungtį, nusukite plastikinį dangtelį nuo Luerio lizdo **3**.



**Q paveikslėlis**

Įkiškite Luerio jungtį.



**R paveikslėlis**

Įsitikinkite, kad jungtis visiškai pritvirtinta ir priveržta.

**7 – MAIŠO PAKABINIMAS**

Pakabinkite maišelį už skylės **7**.

**S paveikslėlis**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### TEPADINA 400 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui tiotepa

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

7. Kas yra TEPADINA ir kam jis vartojamas
8. Kas žinotina prieš vartojant TEPADINA
9. Kaip vartoti TEPADINA
10. Galimas šalutinis poveikis
11. Kaip laikyti TEPADINA
12. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra TEPADINA ir kam jis vartojamas

TEPADINA sudėtyje yra veikliosios medžiagos tiotepos, kuri priskiriama prie vaistų, kurios vadinamos alkilinančiomis medžiagomis, grupės.

TEPADINA vartojamas parengti pacientus kaulų čiulpų transplantacijai. Preparatas veikia naikindamas kaulų čiulpų ląsteles. Tai suteikia galimybę transplantuoti naujas kaulų čiulpų ląsteles (hematopoetines progenitorines ląsteles), kurios savo ruožtu suteikia galimybę organizmui gaminti sveikas kraujo ląsteles.

TEPADINA galima vartoti suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant TEPADINA

##### TEPADINA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tiotepai,
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galėjote pastoti,
- jeigu žindote kūdikį,
- jeigu suleista vakcina nuo geltonosios karštinės, gyvų virusų ir bakterijų.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- jūsų kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi,
- jūsų širdies arba plaučių funkcija sutrikusi,
- jums pasireiškia priepuoliai (epilepsija) arba jie pasireiškėdavo praityje (jei buvo gydoma fenitoinu ar fosfenitoinu).

Kadangi TEPADINA naikina kaulų čiulpų ląsteles, atsakingas už kraujo ląstelių gamybą, gydymo laikotarpiu reguliariai bus atliekami tyrimai siekiant nustatyti kraujo ląstelių skaičių.

Siekiant išvengti infekcijų ir jas gydyti Jums reikės vartoti priešinfekcinius vaistus.

Ateityje TEPADINA gali sukelti kitos rūšies vėžį. Gydytojas aptars šį pavojų su jumis.

### **Kiti vaistai ir TEPADINA**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai būtina pasakyti gydytojui prieš vartojant TEPADINA. TEPADINA negalima vartoti nėštumo metu.

Gydymo metu TEPADINA vartojantys vyrai ir moterys privalo naudoti veiksmingus kontracepcijos būdus. Pacientams vyrams gydymo TEPADINA laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos nerekomenduojama susilaukti vaikų.

Nežinoma, ar šis vaistinis preparatas išsiskiria į motinos pieną. Gydymo TEPADINA metu moterims negalima žindyti kūdikio.

TEPADINA gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradėdant gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užšaldyti spermą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Tam tikros nepageidaujamos tiotepos sukeltos reakcijos, kaip antai galvos svaigimas, galvos skausmas ir neryškus matymas, gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei jaučiate poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **TEPADINA sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto maišelyje yra 1 418 mg (61,6 mmol) natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 70,9 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip vartoti TEPADINA**

Jūsų gydytojas apskaičiuos dozę pagal jūsų kūno paviršiaus plotą arba svorį ir ligą.

### **Kaip TEPADINA vartojamas**

Vieną flakoną praskiesto preparato TEPADINA į veną intraveninės infuzijos būdu sulašina kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Viena infuzija bus skiriama 2–4 valandas.

### **Vartojimo dažnis**

Infuzija bus jums skiriama kas 12 arba 24 valandas. Procedūra gali trukti iki 5 dienų. Preparato vartojimo dažnis ir procedūros trukmė priklauso nuo jūsų ligos.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

TEPADINA, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausi šalutiniai reiškiniai, kuriuos gali sukelti gydymas preparatu TEPADINA arba transplantacijos procedūra, yra:

- kraujo apykaitoje esančių kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (numatytas vaisto, skirto parengti jūsų organizmą; transplantato infuzijai, poveikis);
- infekcija;
- kepenų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų venų užsikimšimą;
- transplantatas „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija);
- kvėpavimo komplikacijos.

Jūsų gydytojas nuolat tikrins kraujo kūnelių skaičių jūsų kraujyje ir kepenų fermentų kiekį, kad galėtų nustatyti ir pašalinti šį poveikį.

TEPADINA sukeliami reiškiniai gali pasireikšti tam tikru dažnumu, kuris apibūdinamas taip:

**Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- padidėjęs imlumas infekcijai
- uždegiminė viso organizmo būklė (sepsis)
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija)
- transplantuotos ląstelės „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija)
- galvos svaigimas, galvos skausmas, neryškus matymas
- nekontroliuojamas kūno drebėjimas (traukuliai)
- dygsėjimo, dilgčiojimo ar tirpulio pojūtis (parestezija)
- dalinis judėjimo galios praradimas
- širdies sustojimas
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas
- burnos ertmės uždegimas (mukozitas)
- sudirgęs skrandis, stemplė, žarnynas
- gaubtinės žarnos uždegimas
- anoreksija, sumažėjęs apetitas
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- odos išbėrimas, niežėjimas, pleiskanojimas
- odos pigmentacijos sutrikimas (nepainioti su gelta – žr. toliau)
- raudonis (eritema)
- plaukų slinkimas
- nugaros ir pilvo skausmas, skausmas
- raumenų ir sąnarių skausmas
- širdies elektrinių širdies impulsų nukrypimas nuo normos (aritmija)
- plaučių audinio uždegimas
- padidėjusios kepenys
- pakitusi organų funkcija
- kepenų venos užsikimšimas (venų okliuzinė liga, VOL)
- pageltusi oda ir akys (gelta)
- sutrikusi klausa
- limfos tekėjimo obstrukcija
- padidėjęs kraujo spaudimas
- padidėjęs kepenų, inkstų ir virškinimo fermentų kiekis
- elektrolitų koncentracijos kraujyje nukrypimas nuo normos
- kūno svorio padidėjimas
- karščiavimas, bendras silpnumas, drebulys
- kraujavimas (hemoragija)
- kraujavimas iš nosies
- viso kūno tinimas dėl skysčių kaupimosi (edema)
- skausmas arba uždegimas injekcijos vietoje
- akių infekcija (konjunktyvitas)
- sumažėjęs spermatozoidų skaičius
- kraujavimas iš makšties
- menstruacijų nebuvimas (amenorėja)
- sutrikusi atmintis
- sustojęs kūno svorio ir ūgio augimas
- sutrikusi šlapimo pūslės funkcija
- sumažėjusi testosterono gamyba
- nepakankama skydliaukės hormono gamyba
- nepakankamas hipofizės aktyvumas
- sutrikusi psichinė būklė

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- nerimas, sumišimas
- neįprastas vienos iš galvos smegenų arterijos išsipūtimas (galvos smegenų aneurizma)

- padidėjęs kreatinino kiekis
- alerginės reakcijos
- kraujagyslės okliuzija (embolija)
- širdies ritmo sutrikimas
- širdies funkcijos nepakankamumas
- širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos nepakankamumas
- deguonies trūkumas
- skysčio kaupimasis plaučiuose (plaučių edema)
- plaučių kraujavimas
- kvėpavimo sustojimas
- kraujo išsiskyrimas su šlapimu (hematurija) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas
- šlapimo pūslės uždegimas
- jaučiamas nepatogumas šlapinantis ir sumažėjęs šlapimo kiekis (dizurija ir oligurija)
- padidėjęs azoto sudedamųjų dalių kiekis šlapime (padidėjęs šlapalo azoto kiekis)
- katarakta
- kepenų funkcijos nepakankamumas
- kraujo išsiliejimas į smegenis
- kosulys
- vidurių užkietėjimas ir skrandžio funkcijos sutrikimas
- žarnų nepraeinamumas
- skrandžio perforacija
- raumenų tonuso pokyčiai
- ypač nekoordinuoti raumenų judesiai
- kraujosruvos dėl sumažėjusio trombocitų skaičiaus
- menopauzės simptomai
- vėžys (antras pirminis piktybinis navikas)
- smegenų funkcijos sutrikimas
- vyrų ir moterų nevaisingumas

#### **Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- odos uždegimas ir lupimasis sluoksniais (eritroderminė psoriazė)
- kliedesys, nervingumas, haliucinacijos, ažitacija
- skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa
- širdies raumens audinio uždegimas (miokarditas)
- širdies būklės sutrikimas (kardiomiopatija)

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- padidėjęs kraujo spaudimas plaučių arterijose (kraujagyslėse) (plaučių arterinė hipertenzija)
- sunkus odos pažeidimas (pvz., sunkūs sužalojimai, pūslės ir t. t.), galintis apimti visą kūno paviršių ir netgi kelti grėsmę gyvybei
- smegenų dalies (vadinamosios baltosios medžiagos) pažeidimas, kuris netgi gali kelti pavojų gyvybei (leukoencefalopatija).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti TEPADINA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Nevartokite šio vaisto pasibaigus ant dėžutės, etiketėje ar ant aliumininio apvalkalo ir maišelio nurodytam tinkamumo laikui. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Maišelį laikyti aliuminiame apvaskale, kad būtų apsaugotas nuo atidarymo.

Atidarius maišelį ir ištirpinus miltelius, vaistas išlieka stabilus iki 48 valandas, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, ir iki 6 valandas, laikant 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti iš karto.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### TEPADINA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tiotepa.

Viename maišelyje yra 400 mg tiotepos.

Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „TEPADINA sudėtyje yra natrio“).

### TEPADINA išvaizda ir kiekis pakuotėje

TEPADINA pristatomas dviejų kamerų maišelyje, kurio vienoje kameroje yra 400 mg tiotepos, o kitoje kameroje yra 400 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

Ištirpinus, maišelio turinys yra skaidrus ir bespalvis infuzinis tirpalas.

Kiekvienas maišelis įpakotas į aliumininį apvaskalą.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 maišelis.

### Registruotojas ir gamintojas

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB), Italija

Tel. +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tel/Tel: +32 51 79 40 12

### Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

### България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

### Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tel/Tel: +32 51 79 40 12

### Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

### Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

### Danmark

Accord Healthcare AB

### Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tlf: + 46 8 624 00 25

#### **Deutschland**

Accord Healthcare GmbH

Tel: +49 89 700 9951 0

#### **Eesti**

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

#### **Ελλάδα**

Accord Healthcare Italia Srl

Τηλ: + 39 02 943 23 700

#### **España**

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

#### **France**

Accord Healthcare France SAS

Tél: +33 (0)320 401 770

#### **Hrvatska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

#### **Ireland**

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0)1271 385257

#### **Ísland**

Accord Healthcare AB

Sími: + 46 8 624 00 25

#### **Italia**

Accord Healthcare Italia Srl

Tel: +39 02 943 23 700

#### **Κύπρος**

Accord Healthcare S.L.U.

Τηλ: + 34 93 301 00 64

#### **Latvija**

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

Tel: +44 (0) 208 901 3370

#### **Nederland**

Accord Healthcare B.V.

Tel: +31 30 850 6014

#### **Norge**

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

#### **Österreich**

Accord Healthcare GmbH

Tel: +43 (0)662 424899-0

#### **Polska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

#### **Portugal**

Accord Healthcare, Unipessoal Lda

Tel: +351 214 697 835

#### **România**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

#### **Slovenija**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

#### **Slovenská republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

#### **Suomi/Finland**

Accord Healthcare Oy

Puh/Tel: + 358 10 231 4180

#### **Sverige**

Accord Healthcare AB

Tel: + 46 8 624 00 25

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord-UK Ltd

Tel: +44 (0)1271 385257

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

#### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

---

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.



## VAISTINIO PREPARATO RUOŠIMO REKOMENDACIJOS

### TEPADINA 400 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui tiotepa

Prieš ruošdami ir skirdami TEPADINA, perskaitykite šias rekomendacijas.

#### 1. PRISTATYMAS

Viename maišelyje yra 400 mg tiotepos.

Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

Prieš skiriant, TEPADINA reikia ištirpinti.

#### 2. DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS

##### TEPADINA dozės apskaičiavimas

TEPADINA skiriamas skirtingomis dozėmis kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais pacientams prieš įprastinę hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją (HPLT) pacientams, kurie serga hematologinėmis ligomis arba kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.

Informacija apie TEPADINA dozavimą suaugusiems pacientams ir vaikams pateikiama pagal HPLT tipą (autologinę arba alogeninę) ir ligą.

Prireikus, TEPADINA dozė turi būti koreguojama atsižvelgiant į konkrečią paskirtį.

Jei reikalinga apskaičiuota dozė didesnė nei 400 mg, bet mažesnė, nei jos daugiklis, reikalingą miligramų kiekį vartotojas turės pridėti iš TEPADINA flakonų, naudodamas specialųjį TEPADINA 400 mg priedadą (Luerio lizdą) (naudojimo instrukcijos pakuotės lapelis, 5 žingsnis).

Jei reikalinga apskaičiuota dozė yra mažesnė nei 400 mg, vartotojas turės pašalinti visiškai paruošto 1 mg/ml tirpalo nereikalingą miligramų kiekį arba nustatyti infuzinę pompą, mililitrais nurodydamas vartojamo medicininio preparato kiekį.

##### Dozavimas suaugusiesiems

###### *AUTOLOGINĖ HPLT*

##### **Hematologinės ligos**

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

##### LIMFOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m<sup>2</sup> per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

##### CENTRINĖS NERVŲ SISTEMOS (CNS) LIMFOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

### **Solidiniai navikai**

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 2–5 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### KRŪTIES VĖŽYS

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3–5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 3–4 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### KIAUSIDŽIŲ VĖŽYS

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### GERMINOGENINIAI NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

### *ALOGENINĖ HPLT*

### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### LIMFOMA

Limfoma sergantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### DAUGYBINĖ MIELOMA

Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m<sup>2</sup> per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 370 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### Vaikų populiacija

#### *AUTOLOGINĖ HPLT*

#### **Solidiniai navikai**

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 150 mg/m<sup>2</sup> per parą (6 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### CNS NAVIKAI

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą) iki 350 mg/m<sup>2</sup> per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

#### *ALOGENINĖ HPLT*

#### **Hematologinės ligos**

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1–3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### LEUKEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### TALASEMIJA

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 200 mg/m<sup>2</sup> per parą (8 mg/kg per parą) iki 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### REFRAKTERINĖ CITOPENIJA

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### GENETINĖS LIGOS

Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m<sup>2</sup> per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

### PJAUTUVO PAVIDALO LAŠTELIŲ ANEMIJA

Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m<sup>2</sup> per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

#### Atidarius maišelį ir ištirpinus

TEPADINA turi būti tirpinamas 400 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Galutinai tirpalas paruošiamas pašalinus nuplėšiamą dviejų kamerų maišelio sandariklį ir išmaišius turinį (miltelius ir tirpiklį), kol visiškai ištirps milteliai.

Ištirpinus miltelius tirpiklyje, kiekviename tirpalo mililitre yra 1 mg tiotepos.

Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus be kietųjų dalelių.  
Nevartokite šio vaistinio preparato, jei pastebėjote matomų pablogėjimo požymių.

#### Vartojimas

TEPADINA infuzinį tirpalą prieš vartojimą būtina vizualiai patikrinti, ar jame nėra kietųjų dalelių. Tirpalą su nuosėdomis būtina išmesti.

Infuzinį tirpalą pacientams būtina leisti naudojant infuzijos rinkinį, kuriame yra vamzdelis su 0,2 µm filtru. Filtravimas nekeičia tirpalo savybių.

TEPADINA steriliomis sąlygomis suleidžiamas į veną per 2–4 valandas, atliekant infuziją kambario temperatūroje (apie 25 °C) ir esant įprastiniam apšvietimui.

Prieš atliekant kiekvieną infuziją ir po jos į veną įstatytą kateterio vamzdelį reikia praplauti maždaug 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

### **3. SPECIALŪS REIKALAVIMAI ATLIEKOMS TVARKYTI IR VAISTINIAM PREPARATUI RUOŠTI**

#### Bendroji informacija

Ruošiant TEPADINA būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo tvarkos. Visos perkėlimo procedūros atliekamos griežtai laikantis sterilumo sąlygų, geriausia naudojant apsauginį vertikalų laminarinio tekėjimo gaubtuvą.

Taip pat, kaip ir ruošiant kitus citotoksinius junginius, TEPADINA tirpalus reikia tvarkyti ir ruošti atsargiai, siekiant išvengti atsitiktinio sąlyčio su oda arba gleivinėmis. Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti vietines reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, odą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina kruopščiai praplauti vandeniu.

#### Atliekų tvarkymas

TEPADINA galima vartoti tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

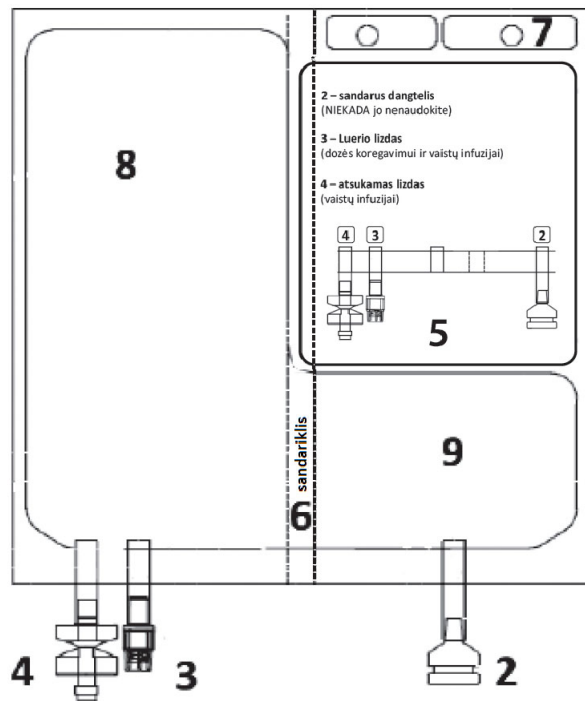
**A paveikslėlis**

1 – plėvelės įpjovos



**B paveikslėlis**

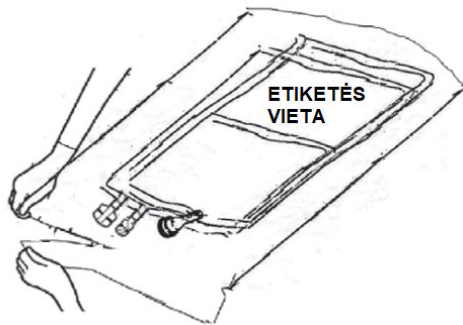
- 2 – sandarus dangtelis (NIEKADA jo nenaudokite)
- 3 – Luerio lizdas
- 4 – atsukamas lizdas
- 5 – etiketės vieta
- 6 – sandariklis (norint atidaryti, jis turi lūžti)
- 7 – skylė (maišeliui pakabinti)
- 8 – tirpiklio kamera
- 9 – miltelių kamera



## 1 – PLĖVELĖS NUPLĖŠIMAS

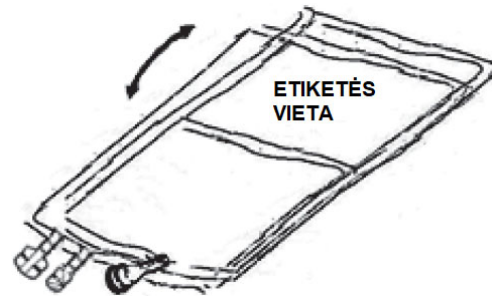
- e) Prieš atidarydami, padėkite maišelį ant švaraus ir stabilaus paviršiaus.
- f) Plėšimo linija per plėvelės įpjovas yra šalia lizdų (**A pav. 1 punktas**).
- g) Tam, kad pasiektumėte vidinį maišelį, laikykite už trumpųjų nuplėšiamos juostelės galų, kaip pavaizduota **C pav.**

**C paveikslėlis**



- h) Iš antros aliumininės pakuotės išimkite lankstųjį dviejų kamerų maišelį ir jį išlankstykite, **D pav.**

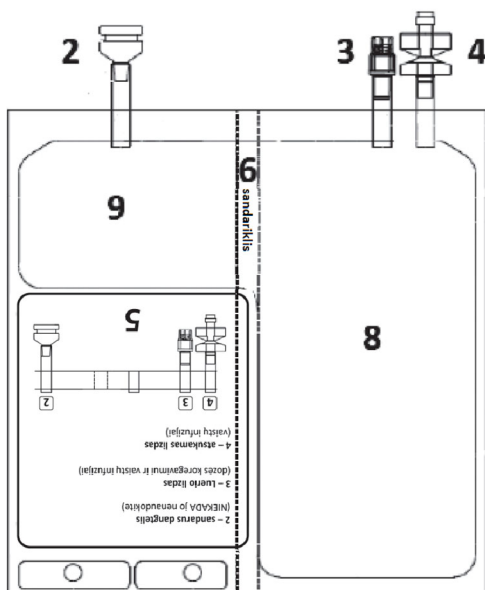
**D paveikslėlis**



## 2 – TIKRINIMAS PRIEŠ ATIDARANT MAIŠELĮ

Padėkite maišelį ant švaraus ir tvirto paviršiaus taip, kad užrašai būtų viršuje, o prijungimo lizdai nukreipti nuo jūsų, kaip pavaizduota **E pav.**  
 Patikrinkite, kad per **2, 3, 4** jungtis ir iš **8, 9** kameros nebėgtų vaistinis preparatas. Patikrinkite sandariklio vientisumą **6** ir įsitinkinkite, kad **9** kamera yra sandari.

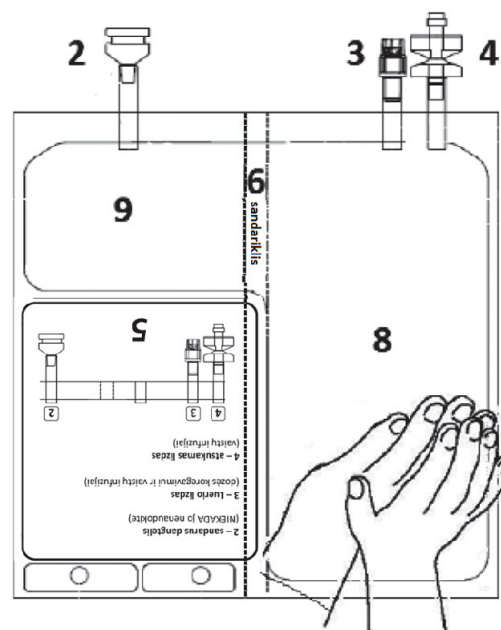
**E paveikslėlis**

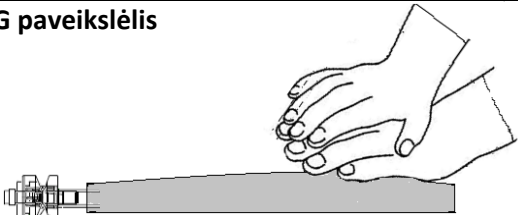
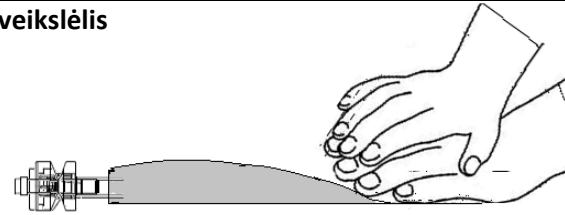


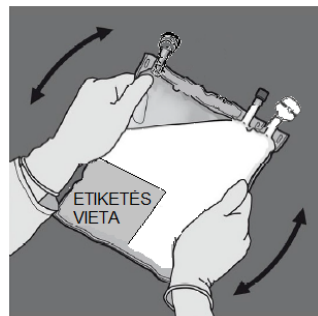
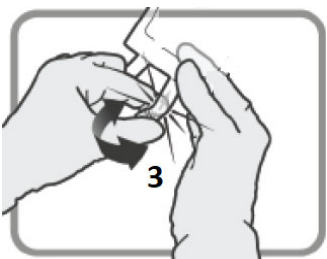
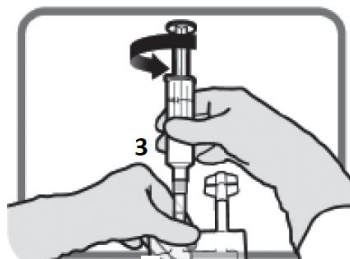
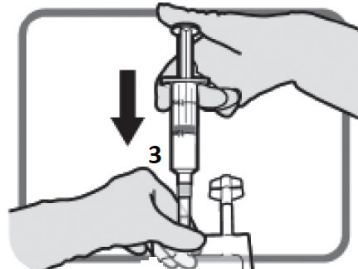


## 3 – MAIŠELIO ATIDARYMAS

Uždėkite rankas ant apatinės **8** kameros dalies (kaip pavaizduota **F pav.**).  
 Tvirtai paspauskite, kad slėgis būtų tolygus, kol visiškai atsidarys sandariklis **6** (iki atsidarys sandariklis **6** reikia nepertraukiamai spausti apie 5 sekundes).

**F paveikslėlis**

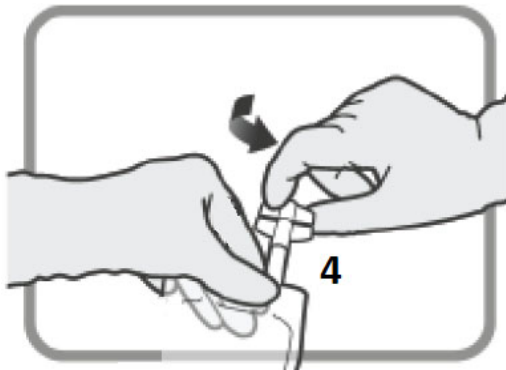


MAIŠELIS PRIEŠ ATIDARYMĄ	MAIŠELIS PO ATIDARYMO	
<p><b>G paveikslėlis</b></p> 	<p><b>H paveikslėlis</b></p> 	
<p><b>NEREIKIA</b> stipriai spausti ar suslėgti.</p>	<p><b>I paveikslėlis</b></p> 	
4 – MAIŠELIO PATIKRINIMAS NORINT ĮSITIKINTI, KAD JIS ATIDARYTAS		
<p>Patikrinkite sandariklį <b>6</b>, dabar jo neturi matytis. <b>8</b> ir <b>9</b> kameros yra sujungtos.</p> <p><b>J paveikslėlis</b></p> 	<p>Švelniai maišykite, kol vaistinis preparatas visiškai ištirps.</p> <p><b>K paveikslėlis</b></p> 	
5 – DOZĖS KOREGAVIMAS – žr. 2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“ bei 3 skyrių „Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti“		
<p>Jeigu reikia pakoreguoti dozę, atsukite Luerio lizdą <b>3</b>. Nuo Luerio lizdo nusukite plastikinį dangtelį.</p> <p><b>L paveikslėlis</b></p> 	<p>Luerio užrakto įrankį prisukite taip, kaip pavaizduota M pav. Nenaudokite netinkamų ar ne Luerio užraktui <b>3</b> skirtų įrankių.</p> <p><b>M paveikslėlis</b></p>  <p>Įsitinkinkite, kad jungtis visiškai pritvirtinta ir priveržta.</p>	<p>Sureguliuokite dozę, kaip nurodyta <b>2</b> ir <b>3</b> skyriuje.</p> <p><b>N paveikslėlis</b></p>  <p>Užbaigę, įrankį nusukite. Prieš pradėdami infuziją, užsukite dangtelį ant Luerio lizdo <b>3</b>.</p>

**6 – SUJUNGIMAS: infuzijos rinkinį prie maišelio galima prijungti arba per Luerio jungtį, arba sujungiamąjį smaigalį.**

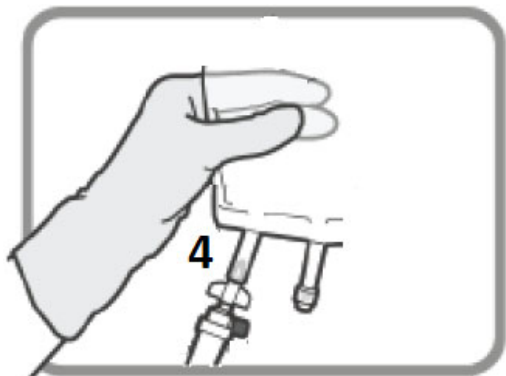
**A VARIANTAS – SUJUNGIAMASIS SMAIGALYS**

Jei infuzijos rinkinį norite prijungti per sujungiamąjį smaigalį, atsukite **4** lizdą. Prieš įkišdami smaigalį, nusukite plastikinį dangtelį.



**O paveikslėlis**

Įkiškite sujungiamąjį smaigalį.

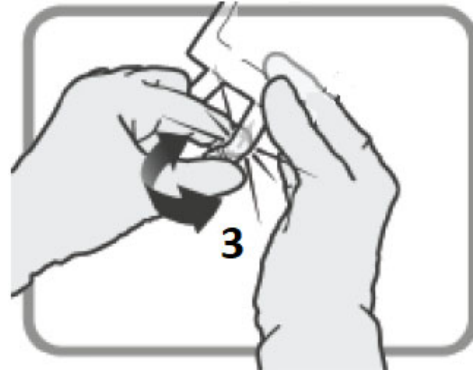


**P paveikslėlis**

**B VARIANTAS – LUERIO JUNGTIS**

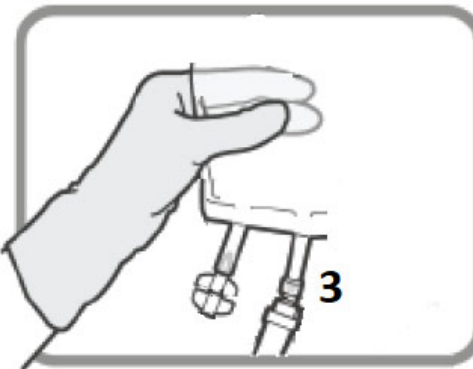
Jei infuzijos rinkinį jungsite per Luerio jungtį, nusukite Luerio lizdo dangtelį **3**.

Prieš prijungdami Luerio jungtį, nusukite plastikinį dangtelį nuo Luerio lizdo **3**.



**Q paveikslėlis**

Įkiškite Luerio jungtį.



**R paveikslėlis**

Įsitikinkite, kad jungtis visiškai pritvirtinta ir priveržta.

**7 – MAIŠO PAKABINIMAS**

Pakabinkite maišelį už skylės **7**.

**S paveikslėlis**

