

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

TEPADINA 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
TEPADINA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TEPADINA 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
Jedna bočica praška sadrži 15 mg tiotepe.  
Nakon rekonstitucije s 1,5 mL vode za injekcije, svaki mL otopine sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/mL).

TEPADINA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
Jedna bočica praška sadrži 100 mg tiotepe.  
Nakon rekonstitucije s 10 mL vode za injekcije, svaki mL otopine sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/mL).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.  
Bijeli kristalinični prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

TEPADINA je indicirana, u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima:

- uz ili bez zračenja cijelog tijela, kao pripremno liječenje prije alogene ili autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS) u hematoloških bolesti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika;
- kada je visoko-dozna kemoterapija, uz potporu sa TKMS, prikladna za liječenje solidnih tumora u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjena lijeka TEPADINA mora biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u pripremnom liječenju prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

#### Doziranje

TEPADINA se daje u različitim dozama, u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, prije TKMS, bolesnicima s hematološkim bolestima ili sa solidnim tumorima.

Potrebno doziranje lijeka TEPADINA kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika ovisi o tipu TKMS (autologna ili alogena) i bolesti.

#### Odrasli

##### *AUTOLOGNA TKMS*

##### *Hematološke bolesti*

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4

uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LIMFOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/kg/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### *Solidni tumori*

Preporučena doza kod solidnih tumora je u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 2 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### RAK DOJKE

Preporučena doza kreće se u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 3 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### RAK JAJNIKA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI ZAMETNIH STANICA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### *ALOGENA TKMS*

#### *Hematološke bolesti*

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim

lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LIMFOM

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LEUKEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 2 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### Pedijatrijska populacija

#### *AUTOLOGNA TKMS*

##### *Solidni tumori*

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### *ALOGENA TKMS*

##### *Hematološke bolesti*

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### TALASEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 200 mg/m<sup>2</sup>/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### ANEMIJA SRPASTIH STANICA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedene studije kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kako se tiotepa i njegovi metaboliti slabo izlučuju mokraćom, promjena doziranja se ne preporučuje u bolesnika s blagom ili umjerenom bubrežnom insuficijencijom. U svakom slučaju, preporučuje se oprez (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Tiotepa nije proučena kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tiotepa uglavnom metabolizira putem jetre, treba biti oprezan kada se ista koristi kod bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebice kod onih s teškim oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se promjena doziranja u slučaju prolaznih promjena jetrenih parametara (vidjeti dio 4.4).

#### *Stariji*

Primjena tiotepe nije posebno proučavana kod starijih bolesnika. Ipak, u kliničkim studijama, dio bolesnika preko 65 godina starosti je primio iste ukupne doze kao i ostali bolesnici. Nije bilo potrebe za prilagodbom doze.

### Način primjene

Primjena lijeka TEPADINA mora biti provedena od strane kvalificiranih zdravstvenih radnika. Primjenjuje se kao intravenska infuzija u trajanju od 2-4 sata, putem centralnog venskog katetera.

Svaka bočica mora biti rekonstituirana s 1,5 mL (TEPADINA 15 mg) ili 10 mL (TEPADINA 100 mg) sterilne vode za injekcije. Ukupni volumen rekonstituiranih bočica koje će se upotrijebiti treba dalje razrijediti u 500 mL otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) prije primjene (1000 mL ako je doza veća od 500 mg). Kod djece, ako je doza je manja od 250 mg, prikladni volumen otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) se može koristiti kako bi se dobila konačna koncentracija lijeka TEPADINA između 0,5 i 1 mg/mL. Za upute o rekonstituciji i daljnjem razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### *Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka*

Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Stoga se preporučuje uporaba rukavica prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, koža se mora odmah temeljito oprati sa sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju temeljito isprati sa vodom (vidjeti dio 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice i cjepiva sa živim virusima i bakterijama (vidjeti dio 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posljedica liječenja sa tiotepom, u preporučenim dozama i prema preporučenom rasporedu, je izrazita mijelosupresija koja se javlja kod svih bolesnika. Mogu se razviti teška granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ili bilo koja od kombinacija prethodno spomenutih stanja. Tijekom liječenja i sve do oporavka treba često raditi kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu krvnu sliku i određivanje broja trombocita. U slučaju kliničke indikacije potrebne su transfuzije eritrocita i trombocita kao i primjena čimbenika rasta kao što je faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF). Tijekom terapije sa tiotepom kao i do najmanje 30 dana poslije transplantacije se preporučuje svakodnevno određivanje broja leukocita i trombocita.

Treba razmotriti profilaktičku ili empirijsku uporabu antiinfektivnih lijekova (bakterijskih, gljivičnih, virusnih) za prevenciju i liječenje infekcija za vrijeme trajanja neutropenije.

Tiotepa nije proučavana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tiotepa uglavnom metabolizira putem jetre, treba biti oprezan kada se ista koristi kod bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebice kod onih s teškim oštećenjem funkcije jetre. U liječenju ovih bolesnika, za rano otkrivanje hepatotoksičnosti, preporuča se redovito praćenje serumskih transaminaza, alkalne fosfataze i bilirubina u danima nakon transplantacije.

Bolesnici u kojih je prethodno provedena radioterapija, veća ili jednaka trima ciklusima kemoterapije, ili u kojih je prethodno provedena transplantacija matičnih stanica, mogu imati povećani rizik za razvoj veno-okluzivne bolesti (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s poviješću srčanih bolesti preporučuje se oprez, kao i redovito praćenje srčane funkcije bolesnika liječenih sa tiotepom.

Tijekom terapije tiotepom, potreban je oprez u bolesnika s anamnezom bolesti bubrega i treba razmotriti periodično praćenje bubrežne funkcije.

Tiotepa može izazvati plućnu toksičnost, koja može pojačati učinke uzrokovane drugim citotoksičnim agensima (busulfan, fludarabin i ciklofosfamid) (vidjeti 4.8).

Prethodno zračenje mozga ili kraniospinalno zračenje mogu doprinijeti teškim toksičnim reakcijama (npr. encefalopatija).

Bolesnik treba biti informiran o povećanom riziku za razvoj drugog malignog tumora uzrokovanog korištenjem tiotepe, koji je poznat kao ljudski karcinogen.

Ne preporučuje se istodobno korištenje sa živim atenuiranim cjepivima (osim cjepiva protiv žute groznice), fenitoinom i fosfenitoinom (vidjeti dio 4.5).

Tiotepa se ne smije upotrebljavati istodobno s ciklofosfamidom, kada su oba lijeka prisutna u istom pripremnom liječenju. TEPADINA se mora primijeniti tek nakon završetka svake infuzije s ciklofosfamidom (vidjeti dio 4.5).

Tijekom istodobne uporabe tiotepe i inhibitora CYP2B6 ili CYP3A4, potrebno je pažljivo kliničko praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Poput većine alkilirajućih agensa, tiotepa može utjecati na mušku ili žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola se preporučuje zamrzavanje sperme prije početka terapije, kao i da ne dovode do oplodnje tijekom liječenja te u godini koja slijedi nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6).

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Specifične interakcije s tiotepom

Ne treba upotrebljavati cjepiva sa živim virusima i bakterijama u bolesnika koji se liječe s imunosupresivnim kemoterapeutcima, i moraju proći najmanje tri mjeseca od prestanka terapije do cijepljenja.

Čini se da se tiotepa metabolizira putem CYP2B6 i CYP3A4. Istodobna primjena s inhibitorima CYP2B6 (npr. klopidogrel i tiklopidin) ili CYP3A4 (npr. antimikotik azol, makrolidi poput eritromicina, klaritromicina, telitromicina i inhibitora proteaze) može povećati plazmatsku koncentraciju tiotepe i potencijalno smanjiti koncentraciju aktivnog metabolita TEPA. Istovremena primjena s induktorima citokroma P450 (kao što su rifampicin, karbamazepin i fenobarbiton) može ubrzati metabolizam tiotepe i tako dovesti do porasta koncentracije aktivnih metabolita u plazmi. Zbog toga je potrebno pažljivo kliničko praćenje bolesnika tijekom istodobne uporabe tiotepe i ovih lijekova.

Tiotepa je slab inhibitor CYP2B6 i na taj način može povećati plazmatske koncentracije tvari metaboliziranih putem CYP2B6, kao što su ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz i ciklofosfamid. CYP2B6 katalizira metaboličku pretvorbu ciklofosfamida u njegov aktivni oblik 4-hidroksiciklofosfamid (4-OHCP) i stoga istodobna upotreba s tiotepom može dovesti do smanjenja koncentracije aktivnog 4-OHCP. Zbog toga je potrebno pažljivo kliničko praćenje bolesnika tijekom istodobne uporabe tiotepe i ovih lijekova.

### Kontraindikacije prilikom istodobne primjene

Cjepivo protiv žute groznice: rizik od cjepivom uzrokovane generalizirane bolesti s fatalnim ishodom.

Općenito, ne treba upotrebljavati cjepiva sa živim virusima i bakterijama u bolesnika koji se liječe s imunosupresivnim kemoterapeutcima, i moraju proći najmanje tri mjeseca od prestanka terapije do cijepljenja.

### Kontraindicirana istodobna primjena

Živa atenuirana cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice): rizik od sistemske bolesti, potencijalno fatalno. Rizik je veći kod bolesnika koji već imaju oslabljeni imunološki sustav zbog osnovne bolesti.

Alternativno, koristite inaktivirano cjepivo gdje je to moguće (poliomijelitis).

Fenitoin: rizik za egzacerbaciju konvulzija zbog smanjene probavne apsorpcije fenitoina inducirane citotoksičnim lijekovima ili rizik za povećanu toksičnost i gubitak djelotvornosti citotoksičnog lijeka zbog pojačanog metabolizma u jetri uzrokovanog fenitoinom.

### Istodobna primjena koju treba procijeniti

Ciklosporin, takrolimus: pretjerana imunosupresija s rizikom limfoproliferativnih bolesti.

Alkilirajući kemoterapeutici, uključujući tiotepu, inhibiraju plazmatsku pseudokolinesterazu za 35 % do 70 %. Djelovanje sukcinil-kolina se može produžiti za 5-15 minuta.

Tiotepa se ne smije primjenjivati istodobno s ciklofosfamidom, kada su oba lijeka prisutna u istom pripremnom liječenju. TEPADINA se mora koristiti tek nakon završetka svake infuzije s ciklofosfamidom.

Istodobna primjena tiotepe i drugih mijelosupresivnih ili mijelotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) može povećati rizik od hematoloških nuspojava zbog preklapanja toksičnih profila tih lijekova.

#### Interakcije zajedničke za sve citotoksike

Imajući u vidu povećani rizik za trombozu u bolesnika s malignim bolestima, korištenje antikoagulansa prilikom liječenja je vrlo često. Velika varijabilnost stanja koagulacije u svakog pojedinca s malignom bolešću, kao i potencijalne interakcije između oralnih antikoagulansa i antitumorskih lijekova zahtijevaju češće praćenje INR (International Normalised Ratio) u bolesnika liječenih oralnim antikoagulansima.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja; potrebno je prije početka liječenja napraviti test za trudnoću. Bolesnici muškog spola ne smiju začeti dijete tijekom liječenja te u godini koja slijedi nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 5.3).

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni tiotepe u trudnoći. U pretkliničkim studijama tiotepe, kao i većina alkilirajućih agensa, je uzrokovala smrtnost embrija i fetusa te je imala teratogeno djelovanje (vidjeti dio 5.3). Dakle, primjena tiotepe je kontraindicirana u trudnoći.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tiotepa u majčino mlijeko. Zbog svojih farmakoloških svojstava i potencijalne toksičnosti za novorođenčad/dojenčad, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja tiotepom.

##### Plodnost

Poput većine alkilirajućih agensa, tiotepa može utjecati na mušku ili žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola preporučuje se zamrzavanje sperme prije početka terapije. (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lijek TEPADINA značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vjerojatno je da neke nuspojave tiotepe kao što su omaglica, glavobolja i zamagljen vid mogu utjecati na navedene sposobnosti.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost tiotepe je ispitana analizirajući štetne događaje prikazane u objavljenim podacima kliničkih ispitivanja. U ovim ispitivanjima je ukupno 6588 odraslih bolesnika i 902 pedijatrijska bolesnika primalo tiotepu kao pripremnu terapiju prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Ozbiljne toksičnosti, uključujući hematološku i jetrenu toksičnost te toksičnost dišnog sustava su smatrane očekivanim posljedicama pripreme terapije i transplantacije. Ove posljedice uključuju infekcije i bolesti transplantata protiv domaćina (engl. GvHD = graft versus host disease) koje su, iako nisu izravno povezane, bile vodeći uzrok pobola i smrtnosti, posebno kod alogene TKMS.

Najčešće nuspojave koje su prijavljene u raznim režimima pripremnih terapija tiotepom su: infekcije, citopenija, akutne i kronične bolesti transplantata protiv domaćina (GvHD), gastrointestinalni poremećaji, hemoragijski cistitis i upala sluznice.

##### Leukoencefalopatija

Slučajevi leukoencefalopatije zabilježeni su nakon liječenja tiotepom u odraslih i pedijatrijskih bolesnika uz višestruke prethodne kemoterapije, uključujući metotreksat i radioterapiju. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.



## Tablični popis nuspojava

### Odrasli

Nuspojave za koje se smatra da su vjerojatno povezane s pripremnom terapijom tiotepom, prijavljene u odraslih bolesnika u više od jednog izoliranog slučaja, su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i njihovoj učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Nepoznato</b>
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost infekcijama Sepsa		Toksični šok sindrom	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Stvaranje drugog tumora kao posljedice liječenja		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija			
Poremećaji imunološkog sustava	Akutna bolest transplantata protiv primatelja Kronična bolest transplantata protiv primatelja	Preosjetljivost		
Endokrini poremećaji		Hipopituitarizam		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Smanjen apetit Hiperglikemija			
Psijhijatrijski poremećaji	Konfuzno stanje Izmijenjeno mentalno stanje	Anksioznost	Delirij Nervoza Halucinacije Agitacija	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja Zamagljen vid Encefalopatija Konvulzije Parestezija	Intrakranijska aneurizma Ekstrapiramidni poremećaji Kognitivni poremećaji Cerebralno krvarenje		Leukoencefalopatija
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Katarakta		

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Nepoznato</b>
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha Ototoksičnost Tinitus			
Srčani poremećaji	Aritmija	Tahikardija Zatajenje srca	Kardiomiopatija Miokarditis	
Krvožilni poremećaji	Limfedem Hipertenzija	Krvarenje Embolija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Sindrom idiopatske pneumonije Epistaksa	Plućni edem Kašalj Pneumonitis	Hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Stomatitis Ezofagitis Povraćanje Proljev Dispepsija Bol u abdomenu Enteritis Kolitis	Konstipacija Gastrointestinalna perforacija Ileus	Gastrointestinalni ulkus	
Poremećaji jetre i žuči	Veno-okluzivna bolest jetre Hepatomegalija Žutica			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Svrbež Alopecija	Eritem	Poremećaji pigmentacije Eritroderma psorijaza	Teške toksične kožne reakcije uključujući slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima Mialgija Artralgija			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Hemoragijski cistitis	Dizurija Oligurija Zatajenje bubrega Cistitis Hematurija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Azoospermija Amenoreja Vaginalno krvarenje	Simptomi menopauze Ženska neplodnost Muška neplodnost		

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Nepoznato</b>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Astenija Zimica Generalizirani edem Upala na mjestu injiciranja Bol na mjestu injiciranja Upala sluznica	Višestruko otkazivanje organa Bol		
Pretrage	Porast tjelesne težine Hiperbilirubinemija Povećanje transaminaza Povećanje krvne amilaze	Povećanje kreatinina u krvi Povećanje ureje u krvi Povećanje gama-glutamil transferaze Povećanje alkalne fosfataze u krvi Povećanje aspartat aminotransferaze		

### Pedijatrijska populacija

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s pripremnom terapijom tiotepom, prijavljene u pedijatrijskih bolesnika u više od jednog izoliranog slučaja, su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i njihovoj učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema redosljedu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ) vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Nepoznato</b>
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost infekcijama Sepsa	Trombocitopenična purpura	
Dobročudne, zloćudne i nespificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Stvaranje drugog tumora kao posljedice liječenja	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija		
Poremećaji imunološkog sustava	Akutna bolest transplantata protiv primatelja Kronična bolest transplantata protiv primatelja		
Endokrini poremećaji	Hipopituitarizam Hipogonadizam Hipotireoza		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji	Promjene mentalnog stanja	Duševni poremećaji zbog općeg medicinskog stanja	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Encefalopatija Konvulzije Cerebralno krvarenje Oštećenje funkcije pamćenja Pareza	Ataksija	Leukoencefalo- patija
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha		
Srčani poremećaji	Srčani udar	Kardiovaskularna insuficijencija Zatajenje srca	
Krvožilni poremećaji	Krvarenja	Hipertenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Pneumonitis	Sindrom idiopatske pneumonije Plućno krvarenje Plućni edem Epistaksa Hipoksija Respiratorni arrest	Plućna arterijska hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Stomatitis Povraćanje Proljev Bol u abdomenu	Enteritis Crijevna opstrukcija	
Poremećaji jetre i žuči	Veno-okluzivna bolest jetre	Zatajenje jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Eritem Deskvamacija Poremećaji pigmentacije		Teške toksične kožne reakcije uključujući slučajeve Stevens- Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Zaostajanje u rastu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Problemi s mjehurom	Zatajenje bubrega Hemoragijski cistitis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Upala sluznica Bol Višestruko otkazivanje organa		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Pretrage	Hiperbilirubinemija Povećanje transaminaza Povećanje kreatinina u krvi Povećanje aspartat aminotransferaze Povećanje alanin aminotransferaze	Povećanje ureje u krvi Abnormalne razine elektrolita u krvi Povećanje u omjeru protrombinskog vremena	

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### 4.9 Predoziranje

Nema iskustava s predoziranjem tiotepom. Najvažnije nuspojave koje se mogu očekivati kod predoziranja su mijeloablacija i pancitopenija. Nema poznatog antidota za tiotepu.

Potrebno je pažljivo praćenje hematološkog statusa i provođenje učinkovitih potpornih mjera prema medicinskim indikacijama.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, alkilirajući pripravci, ATK oznaka: L01AC01

#### Mehanizam djelovanja

Tiotepa je citotoksični agens polifunkcionalnog tipa, kemijski i farmakološki povezan s dušikovim iperitom. Radiomimetičko djelovanje tiotepe se najvjerojatnije ostvaruje putem oslobađanja radikala etilen imina koji, slično kao kod radioterapije, uzrokuju razbijanje DNA veza, na primjer alkilacijom gvanina na N-7 poziciji, s odvajanjem purina od šećerne baze i oslobađanjem alikiliranog gvanina.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Pripremnno liječenje mora osigurati citoredukciju i teorijski, iskorijeniti bolest. Za tiotepu je ablacija koštane srži dozno-ograničavajuća toksičnost, što omogućuje značajno povećanje doze s infuzijom autologne TKMS. U alogene TKMS, pripremnno liječenje mora biti dovoljno imunosupresivno i mijeloablativno kako bi se spriječilo odbacivanje transplantata. Zbog svojih veoma visokih mijeloablativnih osobina, tiotepa pojačava imunosupresiju i mijeloablaciju u primatelja, jačajući time prihvata transplantata; to kompenzira gubitak učinka GvL povezanih sa GvHD. Kao alkilirajući agens, tiotepa uzrokuje najjaču inhibiciju rasta tumorskih stanica *in vitro* s minimalnim povećanjem koncentracije lijeka. Zbog toga što nema izvanmedularnu toksičnost, unatoč povećanju doze iznad mijelotoksične doze, tiotepa se desetljećima koristi u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima prije autologne i alogene TKMS.

Navedeni su sažeti rezultati objavljenih kliničkih studija koje podupiru djelotvornost tiotepe:

Autologna TKMS

#### Hematološke bolesti

*Prihvata transplantata:* Pripremnna liječenja koja uključuju tiotepu su dokazano mijeloablativna.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival):* Procijenjeni postotak preživljenja bez bolesti nakon pet godina je bio 43 %, što potvrđuje da su pripremne terapije tiotepom, nakon kojih slijede autologne TKMS, učinkovite terapijske strategije u liječenju bolesnika s hematološkim bolestima.

*Recidiv:* U svim pripremnim liječenjima tiotepom, zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile 60 % ili manje, što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost. U nekim od procjenjivanih pripremnih terapija zabilježene su stope recidiva manje od 60 % i nakon 5 godina.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bio u rasponu od 29 % do 87 % uz period praćenja u rasponu od 22 do 63 mjeseca.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 2,5 % do 29 %. TRM vrijednosti su u rasponu od 0 % do 21 % nakon 1 godine, potvrđujući sigurnost pripremnog liječenja tiotepom za autologne TKMS u odraslih bolesnika s hematološkim bolestima.

#### Solidni tumori

*Prihvat transplantata:* Priprema liječenja tiotepom su dokazano mijeloablativna.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival):* Navedeni postoci, uz razdoblja praćenja dulja od jedne godine, potvrdili su da je priprema liječenja tiotepom nakon kojeg slijedi autologna TKMS učinkovit izbor za liječenje bolesnika sa solidnim tumorima.

*Recidiv:* U svim pripremnim liječenjima tiotepom, zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 60 %, što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost. U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva od 35 % i 45 % nakon pet godina, odnosno nakon šest godina.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bio u rasponu od 30 % do 87 % uz period praćenja u rasponu od 11,7 do 87 mjeseci.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0 % do 2 %. TRM vrijednosti su u rasponu od 0 % do 7,4 %, potvrđujući sigurnost pripremnih terapija a tiotepom za autologne TKMS u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima.

#### Alogena TKMS

##### Hematološki poremećaji

*Prihvat transplantata:* Ostvaren je prihvat (92 % -100 %) u svim pripremnim liječenjima i smatra se da je do toga došlo u očekivano vrijeme. Stoga se može zaključiti da su priprema liječenja tiotepom mijeloablativna.

*Bolest transplantata protiv domaćina (GvHD):* sva procijenjena priprema liječenja su osigurala nisku incidenciju akutnog GvHD, razreda III-IV (od 4 % do 24 %).

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival)* Navedeni postoci uz razdoblja praćenja dulja od jedne godine do 5 godina su potvrdili da je priprema terapija tiotepom nakon koje slijedi alogena TKMS učinkovit izbor za liječenje bolesnika sa hematološkim bolestima.

*Recidiv:* U svim pripremnim liječenjima tiotepom zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 40 % (što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost). U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva manje od 40 % nakon 5 i 10 godina.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bio u rasponu od 31 % do 81 % uz period praćenja u rasponu od 7,3 do 120 mjeseci.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su niske vrijednosti, potvrđujući sigurnost pripremnih liječenja tiotepom za alogene TKMS u odraslih bolesnika s hematološkim poremećajima.

#### *Pedijatrijska populacija*

#### Autologna TKMS

##### Solidni tumori

*Prihvat transplantata:* Prihvat je postignut kod svih pripremnih terapija sa tiotepom.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival):* Uz razdoblja praćenja od 36 do 57 mjeseci, DFS je bilo u rasponu od 46 % do 70 % u navedenim studijama. Budući da su svi bolesnici liječeni

zbog solidnih tumora visokog rizika, rezultati DFS potvrđuju da su pripremna liječenja tiotepom nakon kojih slijedi autologna TKMS učinkovite terapijske strategije za liječenje pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima.

*Recidiv:* Uz sva pripremna liječenja tiotepom zabilježene stope recidiva nakon 12 do 57 mjeseci su bile u rasponu od 33 % do 57 %. Budući da su svi bolesnici liječeni od recidivirajućih solidnih tumora loše prognoze, ove stope potvrđuju djelotvornost pripremnih terapija koje se temelje na tiotepi.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bio u rasponu od 17 % do 84 % uz period praćenja u rasponu od 12,3 do 99,6 mjeseci.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0 % do 26,7 %. TRM vrijednosti su bile u rasponu od 0 % do 18 %, potvrđujući sigurnost pripremnih terapija tiotepom za autologne TKMS u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima.

## Alogena TKMS

### Hematološke bolesti

*Prihvat transplantata:* Prihvat je postignut kod svih procijenjenih pripremnih liječenja tiotepom, sa stopom uspjeha od 96 % - 100 %. Hematološki oporavak se odvija u predviđenim vremenima.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival):* Prijavljeni su postotci od 40 % - 75 % uz periode praćenja duže od 1 godine. Navedeni rezultati koji se odnose na DFS su potvrdili da je pripremni tretman tiotepom nakon kojih slijedi alogena TKMS učinkovit izbor za liječenje pedijatrijskih bolesnika s hematološkim bolestima.

*Recidiv:* Uz sva pripremna liječenja tiotepom zabilježene su stope recidiva koje su bile u rasponu od 15 % do 44 %. Ovi podaci potvrđuju djelotvornost pripremnih terapija koje se temelje na tiotepi kod svih hematoloških bolesti.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bilo u rasponu od 50 % do 100 % uz period praćenja u rasponu od 9,4 do 121 mjesec.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0 % do 2,5 %. TRM vrijednosti su bile u rasponu od 0 % do 30 % potvrđujući sigurnost pripremnih terapija tiotepom za alogene TKMS u pedijatrijskih bolesnika s hematološkim bolestima .

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apsorpcija tiotepe u gastrointestinalnom traktu je nepouzdana: nestabilnost u kiselom mediju sprječava peroralnu primjenu tiotepe.

### Distribucija

Tiotepa je vrlo lipofilan spoj. Nakon intravenske primjene, plazmatske koncentracije djelatne tvari slijede model s dva odjeljka s brзом fazom distribucije. Volumen distribucije tiotepe je velik, te je prema dostupnim podacima u rasponu od 40,8 l/m<sup>2</sup> do 75 l/m<sup>2</sup>, što upućuje na raspodjelu u ukupnoj tjelesnoj vodi. Volumen raspodjele tiotepe je, čini se, neovisan o danoj dozi. Dio koji nije vezan na proteine plazme iznosi 70-90 %; utvrđeno je neznatno povezivanje tiotepe s gama globulinima i minimalno povezivanje s albuminima (10-30 %).

Nakon intravenske primjene, izloženost lijeku u likvoru je gotovo jednaka onoj dobivenoj u plazmi; znači, srednja vrijednost omjera AUC likvora/plazme za tiotepu je 0,93. Koncentracije TEPA, glavnog aktivnog metabolita tiotepe, u likvoru i plazmi prelaze koncentracije same tiotepe.

### Biotransformacija

Tiotepa podliježe brзом i opsežnom metabolizmu u jetri i u roku od sat vremena od infuzije je bilo moguće identificirati metabolite u urinu. Metaboliti su aktivni alkilirajući agensi, ali njihova uloga u antitumorskoj aktivnosti tiotepe ostaje nejasna. Tiotepa je podložna oksidacijskoj desulfurizaciji putem citokrom P450 CYP2B i CYP3A obitelji izoenzima sve do aktivnog metabolita TEPA (trietilenefosforamid). Ukupna količina izlučene tiotepe i njenih identificiranih metabolita predstavlja 54-100 % od ukupne alkilirajuće aktivnosti, što upućuje na prisustvo drugih alkilirajućih metabolita. Tijekom pretvorbe GSH-konjugata u N-acetilcistein konjugate, formiraju se GSH, cisteinil-glicin i

cisteinski konjugati. Ove metabolite se ne može naći u mokraći, a ako se formiraju, vjerojatno se izlučuju u žuči ili se kao intermedijarni metaboliti brzo pretvaraju u tiotepu merkapturat.

#### Eliminacija

Ukupni klirens tiotepe je u rasponu od 11,4 do 23,2 l/h/m<sup>2</sup>. Poluvrijeme eliminacije je u rasponu od 1,5 do 4,1 sati. Identificirani metaboliti TEPA, monoklorotepa i tiotepa merkapturata se svi izlučuju u mokraći. Mokraćno izlučivanje tiotepe i TEPA je gotovo potpuno nakon 6 odnosno 8 sati. Srednja vrijednost eliminacije tiotepe i njenih metabolita u mokraći je 0,5 % za nepromijenjeni lijek i monoklorotepu, a 11 % za TEPA i tiotepa merkapturat.

#### Linearnost/nelinearnost

Nema jasnog dokaza zasićenja mehanizama metaboličkog klirensa pri visokim dozama tiotepe.

#### Posebne populacije

##### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika visokih doza tiotepe u djece u dobi između 2 i 12 godina se ne razlikuje od one koja je prijavljena u djece koja su primala 75 mg/m<sup>2</sup> ili u odraslih kojima se daju slične doze.

##### *Oštećenje bubrega*

Učinci bubrežne disfunkcije na eliminaciju tiotepe nisu ocjenjivani.

##### *Oštećenje jetre*

Učinci jetrene disfunkcije na metabolizam i eliminaciju tiotepe nisu ocjenjivani.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedene konvencionalne studije o akutnoj toksičnosti i toksičnosti nakon ponovljenih doza. Dokazana je genotoksičnost tiotepe *in vitro* i *in vivo*, i njegova kancerogenost u miševa i štakora. Također je pokazano da tiotepa oštećuje plodnost i ometa spermatogenezu kod mužjaka miševa i utječe na funkciju jajnika u ženki. Ona je teratogena u miševa i štakora, a smrtonosna za fetus u kunića. Ovi učinci su uočeni pri dozama nižim od onih koje se koriste kod ljudi.

## **6 FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Nema.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

TEPADINA je nestabilna u kiselom mediju.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena bočica

2 godine.

#### Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka nakon rekonstitucije tijekom 8 sati ako se čuva na 2 °C – 8 °C.

#### Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka nakon razrjeđivanja tijekom 24 sata ako se čuva na 2 °C – 8 °C, te tijekom 4 sata ako se čuva na 25 °C.



S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od gore navedenih uvjeta, ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

##### Neotvorena bočica

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).  
Ne zamrzavati.

##### Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

TEPADINA 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
Bočica od prozirnog stakla tipa I, s gumenim čepom (klorobutil), koja sadrži 15 mg tiotepe.  
Veličina pakiranja: 1 bočica

TEPADINA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
Bočica od prozirnog stakla tipa I, s gumenim čepom (butil), koja sadrži 100 mg tiotepe.  
Veličina pakiranja: 1 bočica

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

##### Priprema lijeka TEPADINA

Moraju se slijediti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova. Sve procedure za prijenos zahtijevaju strogo pridržavanje aseptičkih tehnika, po mogućnosti koristeći sigurnosni kabinet s okomitim laminarnim protokom zraka.

Kao i kod drugih citotoksičnih spojeva, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopina lijeka TEPADINA, kako bi se izbjegao slučajni dodir s kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija povezanih s izloženosti tiotepi. Stoga se preporučuje nositi rukavice prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, kožu se mora odmah temeljito isprati sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, mora ih se obilno isprati s vodom.

##### Rekonstitucija lijeka TEPADINA 15 mg

TEPADINA se mora rekonstituirati s 1,5 mL sterilne vode za injekcije.  
Koristeći štrcaljku s pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 1,5 mL vode za injekcije.  
Ubrizgajte sadržaj štrcaljke u bočicu kroz gumeni čep.  
Uklonite štrcaljku i iglu te ručno promiješajte tako da bočicu više puta preokrenete.  
Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica. Rekonstituirane otopine ponekad mogu opalescirati; takve otopine se mogu primjenjivati.

##### Rekonstitucija lijeka TEPADINA 100 mg

TEPADINA se mora rekonstituirati s 10 mL sterilne vode za injekcije.  
Koristeći štrcaljku s pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 10 mL vode za injekcije.  
Ubrizgajte sadržaj štrcaljke u bočicu kroz gumeni čep.  
Uklonite štrcaljku i iglu te ručno promiješajte tako da bočicu više puta preokrenete.  
Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica. Rekonstituirane otopine ponekad mogu opalescirati; takve otopine se mogu primjenjivati.

##### Dodatno razrjeđenje u infuzijskoj vrećici

Rekonstituirana otopina je hipotonična i mora se prije primjene dalje razrijediti u 500 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije (1000 mL ako je doza veća od 500 mg) ili u

prikladnom volumenu natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) kako bi se dobila konačna koncentracija lijeka TEPADINA između 0,5 i 1 mg/mL.

#### Primjena

TEPADINA otopinu za infuziju treba vizualno pregledati prije primjene na prisustvo čestica. Otopine koje sadrže talog treba baciti.

Prije i nakon svake infuzije, isperite trajni kateter s približno 5 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije.

Otopina za infuziju se mora primijeniti u bolesnika putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od 0,2 µm. Filtriranje ne mijenja djelotvornost otopine.

#### Zbrinjavanje

TEPADINA je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. ožujka 2010.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenoga 2014.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

TEPADINA 200 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju  
TEPADINA 400 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TEPADINA 200 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju  
Jedna vrećica sadrži 200 mg tiotepe.  
Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Nakon rekonstitucije svaka vrećica sadrži 709 mg (30,8 mmol) natrija.

TEPADINA 400 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju  
Jedna vrećica sadrži 400 mg tiotepe.  
Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Nakon rekonstitucije svaka vrećica sadrži 1418 mg (61,6 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju.

Prašak: bijeli prašak.

Otapalo: bistra otopina, u osnovi bez vidljivih čestica, pH 4,5-7,0.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek TEPADINA je indicirana, u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima:

- uz ili bez zračenja cijelog tijela, kao pripremno liječenje prije alogene ili autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS) u hematoloških bolesti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika;
- kada je visoko-dozna kemoterapija, uz potporu sa TKMS, prikladna za liječenje solidnih tumora u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjena lijeka TEPADINA mora biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u pripremnom liječenju prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

#### Doziranje

TEPADINA se daje u različitim dozama, u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, prije TKMS, bolesnicima s hematološkim bolestima ili sa solidnim tumorima.

Potrebno doziranje lijeka TEPADINA kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika ovisi o tipu TKMS (autologna ili alogena) i bolesti.

#### Odrasli

## AUTOLOGNA TKMS

### *Hematološke bolesti*

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LIMFOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/kg/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### *Solidni tumori*

Preporučena doza kod solidnih tumora je u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 2 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### RAK DOJKE

Preporučena doza kreće se u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 3 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### RAK JAJNIKA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI ZAMETNIH STANICA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## *ALOGENA TKMS*

### *Hematološke bolesti*

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LIMFOM

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LEUKEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 2 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### Pedijatrijska populacija

#### *AUTOLOGNA TKMS*

### *Solidni tumori*

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## *ALOGENA TKMS*

### *Hematološke bolesti*

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## TALASEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 200 mg/m<sup>2</sup>/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## ANEMIJA SRPASTIH STANICA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedene studije kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kako se tiotepa i njegovi metaboliti slabo izlučuju mokraćom, promjena doziranja se ne preporuča u bolesnika s blagom ili umjerenom bubrežnom insuficijencijom. U svakom slučaju, preporuča se oprez (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Tiotepa nije proučena kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tiotepa uglavnom metabolizira putem jetre, treba biti oprezan kada se ista koristi kod bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebice kod onih s teškim oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se promjena doziranja u slučaju prolaznih promjena jetrenih parametara (vidjeti dio 4.4).

### *Stariji*

Primjena tiotepe nije posebno proučavana kod starijih bolesnika. Ipak, u kliničkim studijama, dio bolesnika preko 65 godina starosti je primio iste ukupne doze kao i ostali bolesnici. Nije bilo potrebe za prilagodbom doze.

## Način primjene

Lijek TEPADINA namijenjen je samo za intravensku primjenu. Primjena lijeka TEPADINA mora biti provedena od strane kvalificiranih zdravstvenih radnika. Primjenjuje se kao intravenska infuzija u trajanju od 2-4 sata, putem centralnog venskog katetera.

Vrećica se iz aluminijskog omota mora izvaditi neposredno prije uporabe.

### TEPADINA 200 mg

Ako je potrebno, prilagodba doze lijeka TEPADINA mora se izvršiti ovisno o specifičnoj primjeni.

U slučaju da je izračunata potrebna doza veća od 200 mg, ali manja od višekratnika te doze, korisnik treba dodati potrebni broj mg iz bočica s lijekom TEPADINA kroz namjenski nastavak na vrećici lijeka TEPADINA 200 mg.

U slučaju da je izračunata potrebna doza manja od 200 mg, od korisnika se traži da ukloni nepotrebne mg potpuno rekonstituirane otopine od 1 mg/mL ili da postavi infuzijsku pumpu s količinom lijeka koji se treba primijeniti u mL.

### TEPADINA 400 mg

Ako je potrebno, prilagodba doze lijeka TEPADINA mora se izvršiti ovisno o specifičnoj primjeni.

U slučaju da je izračunata potrebna doza veća od 400 mg, ali manja od višekratnika te doze, korisnik treba dodati potrebni broj mg iz bočica s lijekom TEPADINA kroz namjenski nastavak na vrećici lijeka TEPADINA 400 mg.

U slučaju da je izračunata potrebna doza manja od 400 mg, od korisnika se traži da ukloni nepotrebne mg potpuno rekonstituirane otopine od 1 mg/mL ili da postavi infuzijsku pumpu s količinom lijeka koji se treba primijeniti u mL.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

*Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka*

Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Stoga se preporučuje uporaba rukavica prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, koža se mora odmah temeljito oprati sa sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju temeljito isprati sa vodom (vidjeti dio 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice i cjepiva sa živim virusima i bakterijama (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Posljedica liječenja sa tiotepom, u preporučenim dozama i prema preporučenom rasporedu, je izrazita mijelosupresija koja se javlja kod svih bolesnika. Mogu se razviti teška granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ili bilo koja od kombinacija prethodno spomenutih stanja. Tijekom liječenja i sve do oporavka treba često raditi kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu krvnu sliku i određivanje broja trombocita. U slučaju kliničke indikacije potrebne su transfuzije eritrocita i trombocita kao i primjena čimbenika rasta kao što je faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF). Tijekom terapije sa tiotepom kao i do najmanje 30 dana poslije transplantacije se preporučuje svakodnevno određivanje broja leukocita i trombocita.

Treba razmotriti profilaktičku ili empirijsku uporabu antiinfektivnih lijekova (bakterijskih, gljivičnih, virusnih) za prevenciju i liječenje infekcija za vrijeme trajanja neutropenije.

Tiotepa nije proučavana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tiotepa uglavnom metabolizira putem jetre, treba biti oprezan kada se ista koristi kod bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebice kod onih s teškim oštećenjem funkcije jetre. U liječenju ovih bolesnika, za rano otkrivanje hepatotoksičnosti, preporuča se redovito praćenje serumskih transaminaza, alkalne fosfataze i bilirubina u danima nakon transplantacije.

Bolesnici u kojih je prethodno provedena radioterapija, veća ili jednaka trima ciklusima kemoterapije, ili u kojih je prethodno provedena transplantacija matičnih stanica, mogu imati povećani rizik za razvoj veno-okluzivne bolesti (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s poviješću srčanih bolesti preporučuje se oprez, kao i redovito praćenje srčane funkcije bolesnika liječenih sa tiotepom.

Tijekom terapije tiotepom, potreban je oprez u bolesnika s anamnezom bolesti bubrega i treba razmotriti periodično praćenje bubrežne funkcije.

Tiotepa može izazvati plućnu toksičnost, koja može pojačati učinke uzrokovane drugim citotoksičnim agensima (busulfan, fludarabin i ciklofosamid) (vidjeti 4.8).

Prethodno zračenje mozga ili kraniospinalno zračenje mogu doprinijeti teškim toksičnim reakcijama (npr. encefalopatija).

Bolesnik treba biti informiran o povećanom riziku za razvoj drugog malignog tumora uzrokovanog korištenjem tiotepe, koji je poznat kao ljudski karcinogen.

Ne preporučuje se istodobno korištenje sa živim atenuiranim cjepivima (osim cjepiva protiv žute groznice), fenitoinom i fosfenitoinom (vidjeti dio 4.5).

Tiotepa se ne smije upotrebljavati istodobno s ciklofosfamidom, kada su oba lijeka prisutna u istom pripremnom liječenju. TEPADINA se mora primijeniti tek nakon završetka svake infuzije s ciklofosfamidom (vidjeti dio 4.5).

Tijekom istodobne uporabe tiotepe i inhibitora CYP2B6 ili CYP3A4, potrebno je pažljivo kliničko praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Poput većine alkilirajućih agensa, tiotepa može utjecati na mušku ili žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola se preporučuje zamrzavanje sperme prije početka terapije, kao i da ne dovode do oplodnje tijekom liječenja te u godini koja slijedi nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6).

TEPADINA 400 mg sadrži 1 418 mg (61,6 mmol) natrija po vrećici, što odgovara 70,9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

TEPADINA 200 mg sadrži 709 mg (30,8 mmol) natrija po vrećici, što odgovara 35,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Specifične interakcije s tiotepom

Ne treba upotrebljavati cjepiva sa živim virusima i bakterijama u bolesnika koji se liječe s imunosupresivnim kemoterapeutičima, i moraju proći najmanje tri mjeseca od prestanka terapije do cijepljenja.

Čini se da se tiotepa metabolizira putem CYP2B6 i CYP3A4. Istodobna primjena s inhibitorima CYP2B6 (npr. klopidogrel i tiklopidin) ili CYP3A4 (npr. antimikotik azol, makrolidi poput eritromicina, klaritromicina, telitromicina i inhibitora proteaze) može povećati plazmatsku koncentraciju tiotepe i potencijalno smanjiti koncentraciju aktivnog metabolita TEPA. Istovremena primjena s induktorima citokroma P450 (kao što su rifampicin, karbamazepin i fenobarbiton) može ubrzati metabolizam tiotepe i tako dovesti do porasta koncentracije aktivnih metabolita u plazmi. Zbog toga je potrebno pažljivo kliničko praćenje bolesnika tijekom istodobne uporabe tiotepe i ovih lijekova.

Tiotepa je slab inhibitor CYP2B6 i na taj način može povećati plazmatske koncentracije tvari metaboliziranih putem CYP2B6, kao što su ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz i ciklofosfamid. CYP2B6 katalizira metaboličku pretvorbu ciklofosfamida u njegov aktivni oblik 4-hidroksiciklofosfamid (4-OHCP) i stoga istodobna upotreba s tiotepom može dovesti do smanjenja koncentracije aktivnog 4-OHCP. Zbog toga je potrebno pažljivo kliničko praćenje bolesnika tijekom istodobne uporabe tiotepe i ovih lijekova.

##### Kontraindikacije prilikom istodobne primjene

Cjepivo protiv žute groznice: rizik od cjepivom uzrokovane generalizirane bolesti s fatalnim ishodom.

Općenito, ne treba upotrebljavati cjepiva sa živim virusima i bakterijama u bolesnika koji se liječe s imunosupresivnim kemoterapeutičima, i moraju proći najmanje tri mjeseca od prestanka terapije do cijepljenja.

##### Kontraindicirana istodobna primjena



Živa atenuirana cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice): rizik od sistemske bolesti, potencijalno fatalno. Rizik je veći kod bolesnika koji već imaju oslabljeni imunološki sustav zbog osnovne bolesti.

Alternativno, koristite inaktivirano cjepivo gdje je to moguće (poliomijelitis).

Fenitoin: rizik za egzacerbaciju konvulzija zbog smanjene probavne apsorpcije fenitoina inducirane citotoksičnim lijekovima ili rizik za povećanu toksičnost i gubitak djelotvornosti citotoksičnog lijeka zbog pojačanog metabolizma u jetri uzrokovanog fenitoinom.

#### Istodobna primjena koju treba procijeniti

Ciklosporin, takrolimus: pretjerana imunosupresija s rizikom limfoproliferativnih bolesti.

Alkilirajući kemoterapeutici, uključujući tiotepu, inhibiraju plazmatsku pseudokolinesterazu za 35 % do 70 %. Djelovanje sukcinil-kolina se može produžiti za 5-15 minuta.

Tiotepa se ne smije primjenjivati istodobno s ciklofosfamidom, kada su oba lijeka prisutna u istom pripremnom liječenju. TEPADINA se mora koristiti tek nakon završetka svake infuzije s ciklofosfamidom.

Istodobna primjena tiotepe i drugih mijelosupresivnih ili mijelotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) može povećati rizik od hematoloških nuspojava zbog preklapanja toksičnih profila tih lijekova.

#### Interakcije zajedničke za sve citotoksike

Imajući u vidu povećani rizik za trombozu u bolesnika s malignim bolestima, korištenje antikoagulansa prilikom liječenja je vrlo često. Velika varijabilnost stanja koagulacije u svakog pojedinca s malignom bolešću, kao i potencijalne interakcije između oralnih antikoagulansa i antitumorskih lijekova zahtijevaju češće praćenje INR (International Normalised Ratio) u bolesnika liječenih oralnim antikoagulansima.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja; potrebno je prije početka liječenja napraviti test za trudnoću. Bolesnici muškog spola ne smiju začeti dijete tijekom liječenja te u godini koja slijedi nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 5.3).

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni tiotepe u trudnoći. U pretkliničkim studijama tiotepe, kao i većina alkilirajućih agensa, je uzrokovala smrtnost embrija i fetusa te je imala teratogeno djelovanje (vidjeti dio 5.3). Dakle, primjena tiotepe je kontraindicirana u trudnoći.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tiotepa u majčino mlijeko. Zbog svojih farmakoloških svojstava i potencijalne toksičnosti za novorođenčad/dojenčad, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja tiotepom.

### Plodnost

Poput većine alkilirajućih agensa, tiotepa može utjecati na mušku ili žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola preporučuje se zamrzavanje sperme prije početka terapije. (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lijek TEPADINA značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vjerojatno je da neke nuspojave tiotepe kao što su omaglica, glavobolja i zamagljen vid mogu utjecati na navedene sposobnosti.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost tiotepe je ispitana analizirajući štetne događaje prikazane u objavljenim podacima kliničkih ispitivanja. U ovim ispitivanjima je ukupno 6 588 odraslih bolesnika i 902 pedijatrijska bolesnika primalo tiotepu kao pripremnu terapiju prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Ozbiljne toksičnosti, uključujući hematološku i jetrenu toksičnost te toksičnost dišnog sustava su smatrane očekivanim posljedicama pripremne terapije i transplantacije. Ove posljedice uključuju infekcije i bolesti transplantata protiv domaćina (engl. GvHD = graft versus host disease) koje su, iako nisu izravno povezane, bile vodeći uzrok pobola i smrtnosti, posebno kod alogene TKMS. Najčešće nuspojave koje su prijavljene u raznim režimima pripremnih terapija tiotepom su: infekcije, citopenija, akutne i kronične bolesti transplantata protiv domaćina (GvHD), gastrointestinalni poremećaji, hemoragijski cistitis i upala sluznice.

### *Leukoencefalopatija*

Slučajevi leukoencefalopatije zabilježeni su nakon liječenja tiotepom u odraslih i pedijatrijskih bolesnika uz višestruke prethodne kemoterapije, uključujući metotreksat i radioterapiju. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

### Tablični popis nuspojava

#### Odrasli

Nuspojave za koje se smatra da su vjerojatno povezane s pripremnom terapijom tiotepom, prijavljene u odraslih bolesnika u više od jednog izoliranog slučaja, su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i njihovoj učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava i organa</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Nepoznato</b>
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost infekcijama Sepsa		Toksični šok sindrom	
Dobročudni, zloćudni i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Stvaranje drugog tumora kao posljedice liječenja		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija			

<b>Klasifikacija organskih sustava i organa</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Nepoznato</b>
Poremećaji imunološkog sustava	Akutna bolest transplantata protiv primatelja Kronična bolest transplantata protiv primatelja	Preosjetljivost		
Endokrini poremećaji		Hipopituitarizam		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Smanjen apetit Hiperglikemija			
Psihijatrijski poremećaji	Konfuzno stanje Izmijenjeno mentalno stanje	Anksioznost	Delirij Nervoza Halucinacije Agitacija	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja Zamagljen vid Encefalopatija Konvulzije Parestezija	Intrakranijska aneurizma Ekstrapiramidni poremećaji Kognitivni poremećaji Cerebralno krvarenje		Leukoencefalopatija
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Katarakta		
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha Ototoksičnost Tinitus			
Srčani poremećaji	Aritmija	Tahikardija Zatajivanje srca	Kardiomiopatija Miokarditis	
Krvožilni poremećaji	Limfedem Hipertenzija	Krvarenje Embolija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Sindrom idiopatske pneumonije Epistaksa	Plućni edem Kašalj Pneumonitis	Hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Stomatitis Ezofagitis Povraćanje Proljev Dispepsija Bolovi u abdomenu Enteritis Kolitis	Konstipacija Gastrointestinalna perforacija Ileus	Gastrointestinalni ulkus	
Poremećaji jetre i žuči	Veno-okluzivna bolest jetre Hepatomegalija Žutica			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Svrbež Alopecija	Eritem	Poremećaji pigmentacije Eritroderma psorijaza	Teške toksične kožne reakcije uključujući slučajeve

Klasifikacija organskih sustava i organa	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
				Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima Mialgija Artralgija			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Hemoragijski cistitis	Dizurija Oligurija Zatajenje bubrega Cistitis Hematurija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Azoospermija Amenoreja Vaginalno krvarenje	Simptomi menopauze Ženska neplodnost Muška neplodnost		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Astenija Zimica Generalizirani edem Upala na mjestu injiciranja Bol na mjestu injiciranja Upala sluznica	Višestruko otkazivanje organa Bol		
Pretrage	Porast tjelesne težine Hiperbilirubinemija Povećanje transaminaza Povećanje krvne amilaze	Povećanje kreatinina u krvi Povećanje ureje u krvi Povećanje gama-glutamil transferaze Povećanje alkalne fosfataze u krvi Povećanje aspartat aminotransferaze		

#### Pedijatrijska populacija

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s pripremnom terapijom tiotepom, prijavljene u pedijatrijskih bolesnika u više od jednog izoliranog slučaja, su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i njihovoj učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) vrlo rijetko ( $< 1/10000$ , nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost infekcijama Sepsa	Trombocitopenična purpura	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Stvaranje drugog tumora kao posljedice liječenja	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija		
Poremećaji imunološkog sustava	Akutna bolest transplantata protiv primatelja Kronična bolest transplantata protiv primatelja		
Endokrini poremećaji	Hipopituitarizam Hipogonadizam Hipotireoza		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Hiperglikemija		
Psijhijatrijski poremećaji	Promjene mentalnog stanja	Duševni poremećaji zbog općeg medicinskog stanja	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Encefalopatija Konvulzije Cerebralno krvarenje Oštećenje funkcije pamćenja Pareza	Ataksija	Leukoencefalopatija
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha		
Srčani poremećaji	Srčani udar	Kardiovaskularna insuficijencija Zatajenje srca	
Krvožilni poremećaji	Krvarenja	Hipertenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Pneumonitis	Sindrom idiopatske pneumonije Plućno krvarenje Plućni edem Epistaksa Hipoksija Respiratorni arrest	Plućna arterijska hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Stomatitis Povraćanje Proljev Bol u abdomenu	Enteritis Crijevna opstrukcija	
Poremećaji jetre i žuči	Veno-okluzivna bolest jetre	Zatajenje jetre	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Eritem Deskvamacija Poremećaji pigmentacije		Teške toksične kožne reakcije uključujući slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Zaostajanje u rastu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Problemi s mjehurom	Zatajenje bubrega Hemoragijski cistitis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Upala sluznica Bol Višestruko otkazivanje organa		
Pretrage	Hiperbilirubinemija Povećanje transaminaza Povećanje kreatinina u krvi Povećanje aspartat aminotransferaze Povećanje alanin aminotransferaze	Povećanje ureje u krvi Abnormalne razine elektrolita u krvi Povećanje u omjeru protrombinskog vremena	

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

#### **4.9 Predoziranje**

Nema iskustava s predoziranje tiotepom. Najvažnije nuspojave koje se mogu očekivati kod predoziranja su mijeloablacija i pancitopenija.

Nema poznatog antidota za tiotepu.

Potrebno je pažljivo praćenje hematološkog statusa i provođenje učinkovitih potpornih mjera prema medicinskim indikacijama.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, alkilirajući pripravci, ATK oznaka: L01AC01

#### Mehanizam djelovanja

Tiotepa je citotoksični agens polifunkcionalnog tipa, kemijski i farmakološki povezan s dušikovim iperitom. Radiomimetičko djelovanje tiotepe se najvjerojatnije ostvaruje putem oslobađanja radikala

etilen imina koji, slično kao kod radioterapije, uzrokuju razbijanje DNA veza, na primjer alkilacijom gvanina na N-7 poziciji, s odvajanjem purina od šećerne baze i oslobađanjem alikiliranog gvanina.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Priprema liječenje mora osigurati citoredukciju i teorijski, iskorijeniti bolest. Za tiotepu je ablacija koštane srži dozno-ograničavajuća toksičnost, što omogućuje značajno povećanje doze s infuzijom autologne TKMS. U alogene TKMS, priprema liječenje mora biti dovoljno imunosupresivno i mijeloablativno kako bi se spriječilo odbacivanje transplantata. Zbog svojih veoma visokih mijeloablativnih osobina, tiotepa pojačava imunosupresiju i mijeloablaciju u primatelja, jačajući time prihvata transplantata; to kompenzira gubitak učinka GvL povezanih sa GvHD. Kao alkilirajući agens, tiotepa uzrokuje najjaču inhibiciju rasta tumorskih stanica *in vitro* s minimalnim povećanjem koncentracije lijeka. Zbog toga što nema izvanmedularnu toksičnost, unatoč povećanju doze iznad mijelotoksične doze, tiotepa se desetljećima koristi u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima prije autologne i alogene TKMS.

Navedeni su sažeti rezultati objavljenih kliničkih studija koje podupiru djelotvornost tiotepe:

#### Autologna TKMS

### Hematološke bolesti

*Prihvata transplantata*: Priprema liječenja koja uključuju tiotepu su dokazano mijeloablativna.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival)*: Procijenjeni postotak preživljenja bez bolesti nakon pet godina je bio 43 %, što potvrđuje da su priprema terapije tiotepom, nakon kojih slijede autologne TKMS, učinkovite terapijske strategije u liječenju bolesnika s hematološkim bolestima.

*Recidiv*: U svim pripremnim liječenjima tiotepom, zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile 60 % ili manje, što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost. U nekim od procjenjivanih pripremnih terapija zabilježene su stope recidiva manje od 60 % i nakon 5 godina.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival)*: OS je bio u rasponu od 29 % do 87 % uz period praćenja u rasponu od 22 do 63 mjeseca.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality)*: prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 2,5 % do 29 %. TRM vrijednosti su u rasponu od 0 % do 21 % nakon 1 godine, potvrđujući sigurnost pripremnog liječenja tiotepom za autologne TKMS u odraslih bolesnika s hematološkim bolestima.

### Solidni tumori

*Prihvata transplantata*: Priprema liječenja tiotepom su dokazano mijeloablativna.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival)*: Navedeni postoci, uz razdoblja praćenja dulja od jedne godine, potvrdili su da je priprema liječenje tiotepom nakon kojeg slijedi autologna TKMS učinkovit izbor za liječenje bolesnika sa solidnim tumorima.

*Recidiv*: U svim pripremnim liječenjima tiotepom, zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 60 %, što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost. U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva od 35 % i 45 % nakon pet godina, odnosno nakon šest godina.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival)*: OS je bio u rasponu od 30 % do 87 % uz period praćenja u rasponu od 11,7 do 87 mjeseci.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality)*: prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0 % do 2 %. TRM vrijednosti su u rasponu od 0 % do 7,4 %, potvrđujući sigurnost pripremnih terapija tiotepom za autologne TKMS u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima.

#### Alogena TKMS

### Hematološki poremećaji

*Prihvata transplantata*: Ostvaren je prihvata (92 % -100 %) u svim pripremnim liječenjima i smatra se da je do toga došlo u očekivano vrijeme. Stoga se može zaključiti da su priprema liječenja tiotepom mijeloablativna.

*Bolest transplantata protiv domaćina (GvHD)*: sva procijenjena priprema liječenja su osigurala nisku incidenciju akutnog GvHD, razreda III-IV (od 4 % do 24 %).

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival)* Navedeni postoci uz razdoblja praćenja dulja od

jedne godine do 5 godina su potvrdili da je pripremna terapija tiotepom nakon koje slijedi alogena TKMS učinkovit izbor za liječenje bolesnika sa hematološkim bolestima.

*Recidiv*: U svim pripremnim liječenjima tiotepom zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 40 % (što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost). U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva manje od 40 % nakon 5 i 10 godina. *Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival)*: OS je bio u rasponu od 31 % do 81 % uz period praćenja u rasponu od 7,3 do 120 mjeseci.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality)*: prijavljene su niske vrijednosti, potvrđujući sigurnost pripremnih liječenja tiotepom za alogene TKMS u odraslih bolesnika s hematološkim poremećajima.

### *Pedijatrijska populacija*

#### Autologna TKMS

##### Solidni tumori

*Prihvat transplantata*: Prihvat je postignut kod svih pripremnih terapija tiotepom.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival)*: Uz razdoblja praćenja od 36 do 57 mjeseci, DFS je bilo u rasponu od 46 % do 70 % u navedenim studijama. Budući da su svi bolesnici liječeni zbog solidnih tumora visokog rizika, rezultati DFS potvrđuju da su pripremna liječenja tiotepom nakon kojih slijedi autologna TKMS učinkovite terapijske strategije za liječenje pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima.

*Recidiv*: Uz sva pripremna liječenja tiotepom zabilježene stope recidiva nakon 12 do 57 mjeseci su bile u rasponu od 33 % do 57 %. Budući da su svi bolesnici liječeni od recidivirajućih solidnih tumora loše prognoze, ove stope potvrđuju djelotvornost pripremnih terapija koje se temelje na tiotepi.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival)*: OS je bio u rasponu od 17 % do 84 % uz period praćenja u rasponu od 12,3 do 99,6 mjeseci.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality)*: prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0 % do 26,7 %. TRM vrijednosti su bile u rasponu od 0 % do 18 %, potvrđujući sigurnost pripremnih terapija tiotepom za autologne TKMS u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima.

#### Alogena TKMS

##### Hematološke bolesti

*Prihvat transplantata*: Prihvat je postignut kod svih procijenjenih pripremnih liječenja tiotepom, sa stopom uspjeha od 96 % - 100 %. Hematološki oporavak se odvija u predviđenim vremenima.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival)*: Prijavljeni su postotci od 40 % - 75 % uz periode praćenja duže od 1 godine. Navedeni rezultati koji se odnose na DFS su potvrdili da je pripremni tretman tiotepom nakon kojih slijedi alogena TKMS učinkovit izbor za liječenje pedijatrijskih bolesnika s hematološkim bolestima.

*Recidiv*: Uz sva pripremna liječenja tiotepom zabilježene su stope recidiva koje su bile u rasponu od 15 % do 44 %. Ovi podaci potvrđuju djelotvornost pripremnih terapija koje se temelje na tiotepi kod svih hematoloških bolesti.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival)*: OS je bilo u rasponu od 50 % do 100 % uz period praćenja u rasponu od 9,4 do 121 mjesec.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality)*: prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0 % do 2,5 %. TRM vrijednosti su bile u rasponu od 0 % do 30 % potvrđujući sigurnost pripremnih terapija tiotepom za alogene TKMS u pedijatrijskih bolesnika s hematološkim bolestima.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Apsorpcija tiotepe u gastrointestinalnom traktu je nepouzdana: nestabilnost u kiselom mediju sprječava peroralnu primjenu tiotepe.



### Distribucija

Tiotepa je vrlo lipofilan spoj. Nakon intravenske primjene, plazmatske koncentracije djelatne tvari slijede model s dva odjeljka s brзом fazom distribucije. Volumen distribucije tiotepe je velik, te je prema dostupnim podacima u rasponu od 40,8 l/m<sup>2</sup> do 75 l/m<sup>2</sup>, što upućuje na raspodjelu u ukupnoj tjelesnoj vodi. Volumen raspodjele tiotepe je, čini se, neovisan o danoj dozi. Dio koji nije vezan na proteine plazme iznosi 70-90 %; utvrđeno je neznatno povezivanje tiotepe s gama globulinima i minimalno povezivanje s albuminima (10-30 %).

Nakon intravenske primjene, izloženost lijeku u likvoru je gotovo jednaka onoj dobivenoj u plazmi; znači, srednja vrijednost omjera AUC likvora/plazme za tiotepu je 0,93. Koncentracije TEPA, glavnog aktivnog metabolita tiotepe, u likvoru i plazmi prelaze koncentracije same tiotepe.

### Biotransformacija

Tiotepa podliježe brзом i opsežnom metabolizmu u jetri i u roku od sat vremena od infuzije je bilo moguće identificirati metabolite u urinu. Metaboliti su aktivni alkilirajući agensi, ali njihova uloga u antitumorskoj aktivnosti tiotepe ostaje nejasna. Tiotepa je podložna oksidacijskoj desulfurizaciji putem citokrom P450 CYP2B i CYP3A obitelji izoenzima sve do aktivnog metabolita TEPA (trietilenefosforamid). Ukupna količina izlučene tiotepe i njenih identificiranih metabolita predstavlja 54-100 % od ukupne alkilirajuće aktivnosti, što upućuje na prisustvo drugih alkilirajućih metabolita. Tijekom pretvorbe GSH-konjugata u N-acetilcistein konjugate, formiraju se GSH, cisteinil-glicin i cisteinski konjugati. Ove metabolite se ne može naći u mokraći, a ako se formiraju, vjerojatno se izlučuju u žuči ili se kao intermedijarni metaboliti brzo pretvaraju u tiotepu merkapturat.

### Eliminacija

Ukupni klirens tiotepe je u rasponu od 11,4 do 23,2 l/h/m<sup>2</sup>. Poluvrijeme eliminacije je u rasponu od 1,5 do 4,1 sati. Identificirani metaboliti TEPA, monoklorotepa i tiotepa merkapturata se svi izlučuju u mokraći. Mokraćno izlučivanje tiotepe i TEPA je gotovo potpuno nakon 6 odnosno 8 sati. Srednja vrijednost eliminacije tiotepe i njenih metabolita u mokraći je 0,5 % za nepromijenjeni lijek i monoklorotepu, a 11 % za TEPA i tiotepa merkapturat.

### Linearnost/nelinearnost

Nema jasnog dokaza zasićenja mehanizama metaboličkog klirensa pri visokim dozama tiotepe.

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika visokih doza tiotepe u djece u dobi između 2 i 12 godina se ne razlikuje od one koja je prijavljena u djece koja su primala 75 mg/m<sup>2</sup> ili u odraslih kojima se daju slične doze.

#### *Oštećenje bubrega*

Učinci bubrežne disfunkcije na eliminaciju tiotepe nisu procjenjivani.

#### *Oštećenje jetre*

Učinci jetrene disfunkcije na metabolizam i eliminaciju tiotepe nisu ocjenjivani.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedene konvencionalne studije o akutnoj toksičnosti i toksičnosti nakon ponovljenih doza. Dokazana je genotoksičnost tiotepe *in vitro* i *in vivo*, i njegova kancerogenost u miševa i štakora. Također je pokazano da tiotepa oštećuje plodnost i ometa spermatogenezu kod mužjaka miševa i utječe na funkciju jajnika u ženki. Ona je teratogena u miševa i štakora, a smrtonosna za fetus u kunića. Ovi učinci su uočeni pri dozama nižim od onih koje se koriste kod ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Nema

Otapalo

Natrijev klorid

Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

TEPADINA je nestabilna u kiselom mediju.

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

Neaktivirana vrećica

2 godine.

Nakon aktiviranja vrećice i rekonstitucije

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon aktivacije i rekonstitucije.

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost rekonstituiranog lijeka u aktiviranoj vrećici do 48 sati ako se čuva na 2 °C – 8 °C, te do 6 sati na temperaturi od 25 °C.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od gore navedenih uvjeta, ako je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Vrećicu čuvajte u aluminijskom omotu radi zaštite od aktivacije.

Uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

TEPADINA 200 mg

TEPADINA se isporučuje u obliku vrećice s dva odjeljka koja sadrži 200 mg praška u jednom odjeljku i 200 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije u drugom odjeljku.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA se isporučuje u obliku vrećice s dva odjeljka koja sadrži 400 mg praška u jednom odjeljku i 400 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije u drugom odjeljku.

Vrećica TEPADINA 200 mg i 400 mg je izrađena od višeslojnog poliolefin/stiren – blok kopolimera i ima tri cijevi od istog poliolefinsko/stirenskog materijala, opremljenih različitim sustavima zatvaranja.

- nastavak za zavrtnje (polipropilen ili termoplastični elastomer);
- nastavak s kapicom sastavljen od nastavka s kapicom (polipropilen) s *Luer lock* spojem (silikon/polikarbonat)
- slijepi nastavak koji se koristi samo tijekom proizvodnje (liofilizacija) izrađen je od polipropilena opremljen klorobutil-lío-čepom i zabrtvljen aluminijskim *flip-off* zatvaračima.

Svaka vrećica zapakirana je u aluminijski omot.

Veličina pakiranja: 1 vrećica.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Priprema lijeka TEPADINA

Moraju se slijediti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova. Sve procedure za prijenos zahtijevaju strogo pridržavanje aseptičkih tehnika, po mogućnosti koristeći sigurnosni kabinet s okomitim laminarnim protokom zraka.

Kao i kod drugih citotoksičnih spojeva, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopina lijeka TEPADINA, kako bi se izbjegao slučajni dodir s kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija povezanih s izloženosti tiotepi. Stoga se preporučuje nositi rukavice prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, kožu se mora odmah temeljito isprati sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, mora ih se obilno isprati s vodom.

### Aktivacija i rekonstitucija

Vrećica TEPADINA se mora rekonstituirati s 9 mg/mL (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekcije. Konačna rekonstituirana otopina dobiva se nakon otvaranja uklonjive pregrade vrećice s dva odjeljka i miješanja sadržaja (prašak i otapalo) do potpunog otapanja praška.

Nakon rekonstitucije otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe. Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica.

### Prilagodba doze izračunata prema doziranju (dio 4.2)

#### TEPADINA 200 mg

Kako bi se osigurala doza za primjenu, možda će biti potrebna prilagodba smanjivanjem ili dodavanjem otopine, kako slijedi:

- *smanjivanje (ako je potrebna doza manja od 200 mg)*  
smanjite odgovarajući volumen rekonstituirane otopine (1 mg/mL), prema potrebi, graduiranom štrcaljkom pomoću *Luer* nastavka vrećice (5. korak Upute za uporabu u uputi o lijeku) ili postavite infuzijsku pumpu s količinom lijeka koja će se primijeniti u mL.
- *dodavanje (ako je potrebna doza veća od 200 mg)*  
odgovarajući volumen rekonstituirane otopine iz bočica lijeka TEPADINA 15 mg ili 100 mg (10 mg/mL) treba prenijeti u infuzijsku vrećicu lijeka TEPADINA 200 mg kroz namjenski *Luer* nastavak (5. korak Upute za uporabu u uputi o lijeku).

#### TEPADINA 400 mg

Kako bi se osigurala doza za primjenu, možda će biti potrebna prilagodba smanjivanjem ili dodavanjem otopine, kako slijedi:

- *smanjivanje (ako je potrebna doza manja od 400 mg)*  
smanjite odgovarajući volumen rekonstituirane otopine (1 mg/mL), prema potrebi, graduiranom štrcaljkom pomoću *Luer* nastavka vrećice (5. korak Upute za uporabu u uputi o lijeku) ili postavite infuzijsku pumpu s količinom lijeka koja će se primijeniti u mL.
- *dodavanje (ako je potrebna doza veća od 400 mg)*  
odgovarajući volumen rekonstituirane otopine iz bočica lijeka TEPADINA 15 mg ili 100 mg (10 mg/mL) treba prenijeti u infuzijsku vrećicu lijeka TEPADINA 400 mg kroz namjenski *Luer* nastavak (5. korak Upute za uporabu u uputi o lijeku).

### Primjena

TEPADINA otopinu za infuziju treba vizualno pregledati prije primjene na prisustvo čestica. Otopine koje sadrže talog treba baciti.

Prije i nakon svake infuzije, isperite trajni kateter s približno 5 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije.

Otopina za infuziju se mora primijeniti u bolesnika putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od 0,2 µm. Filtriranje ne mijenja djelotvornost otopine.

#### Zbrinjavanje

TEPADINA je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. ožujka 2010.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenoga 2014.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

TEPADINA 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
tiotepa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 15 mg tiotepe. Nakon pripreme za primjenu s 1,5 mL vode za injekcije, svaki mL sadrži 10 mg tiotepe.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Nakon rekonstitucije, primijeniti u roku od 8 sati, ako se čuva u hladnjaku.  
Nakon razrjeđivanja, primijeniti u roku od 24 sata, ako se čuva u hladnjaku.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/622/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

TEPADINA 15 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

TEPADINA 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
tiotepa  
Intravenska primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

15 mg

**6. DRUGO**

ADIENNE S.r.l. S.U.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

TEPADINA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
tiotepa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg tiotepe. Nakon pripreme za primjenu s 10 mL vode za injekcije, svaki mL sadrži 10 mg tiotepe.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon rekonstitucije, primijeniti u roku od 8 sati, ako se čuva u hladnjaku.  
Nakon razrjeđivanja, primijeniti u roku od 24 sata, ako se čuva u hladnjaku.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/622/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

TEPADINA 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

TEPADINA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
tiotepa  
Intravenska primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

100 mg

**6. DRUGO**

ADIENNE S.r.l. S.U.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Vanjska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

TEPADINA 200 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna vrećica sadrži 200 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Otapalo: natrijev klorid i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju

Jedna vrećica sadrži 200 mg tiotepe i 200 mL otapala

1 vrećica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

Aktivirajte uklonjivu pregradu i lagano promiješajte prašak i otapalo.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku za daljnje upute i preporučene doze.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon aktiviranja vrećice i rekonstitucije: Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Vrećicu čuvajte u aluminijskom omotu radi zaštite od aktivacije.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/622/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

TEPADINA 200 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Aluminijski omot

**1. NAZIV LIJEKA**

TEPADINA 200 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju  
tiotepa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna vrećica sadrži 200 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Otapalo: natrijev klorid i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju.

Jedna vrećica sadrži 200 mg tiotepe i 200 mL otapala.

1 vrećica.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

Aktivirajte uklonjivu pregradu i lagano promiješajte prašak i otapalo.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku za daljnje upute i preporučene doze.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon aktiviranja vrećice i rekonstitucije: Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.  
Vrećicu čuvajte u aluminijskom omotu radi zaštite od aktivacije.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/622/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

### Unutarnja naljepnica

#### 1. NAZIV LIJEKA

TEPADINA 200 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju  
tiotepa

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 200 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Otapalo: natrijev klorid i voda za injekcije.  
Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

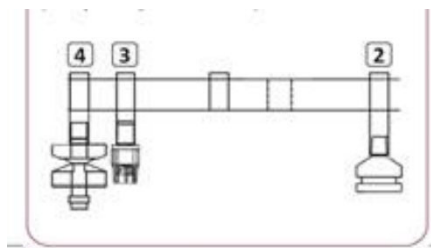
Prašak i otapalo za otopinu za infuziju  
Jedna vrećica sadrži 200 mg tiotepe i 200 mL otapala  
1 vrećica.

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.  
Aktivirajte uklonjivu pregradu i lagano promiješajte prašak i otapalo.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku za daljnje upute i preporučene doze.

- 2 – slijepi nastavak (NIKADA ne koristiti ovaj nastavak)
- 3 – Luer nastavak (Za prilagodbu doze i infuziju lijeka)
- 4 – nastavak za zavrtnanje (Za infuziju lijeka)



#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon aktiviranja vrećice i rekonstitucije: Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Vrećicu čuvajte u aluminijskom omotu radi zaštite od aktivacije

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/622/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

### 1. NAZIV LIJEKA

TEPADINA 400 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 400 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Otapalo: natrijev klorid i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju

Jedna vrećica sadrži 400 mg tiotepe i 400 mL otapala

1 vrećica

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

Aktivirajte uklonjivu pregradu i lagano promiješajte prašak i otapalo.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku za daljnje upute i preporučene doze.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.

### 8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon aktiviranja vrećice i rekonstitucije: Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

### 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Vrećicu čuvajte u aluminijskom omotu radi zaštite od aktivacije.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/622/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

TEPADINA 400 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Aluminijski omot

**1. NAZIV LIJEKA**

TEPADINA 400 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju  
tiotepa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna vrećica sadrži 400 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Otapalo: natrijev klorid i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju.

Jedna vrećica sadrži 400 mg tiotepe i 400 mL otapala.

1 vrećica.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

Aktivirajte uklonjivu pregradu i lagano promiješajte prašak i otapalo.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku za daljnje upute i preporučene doze.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon aktiviranja vrećice i rekonstitucije: Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.  
Vrećicu čuvajte u aluminijskom omotu radi zaštite od aktivacije.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/622/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

### Unutarnja naljepnica

#### 1. NAZIV LIJEKA

TEPADINA 400 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju  
tiotepa

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 400 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Otapalo: natrijev klorid i voda za injekcije.  
Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

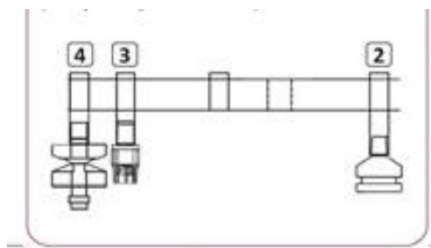
Prašak i otapalo za otopinu za infuziju  
Jedna vrećica sadrži 400 mg tiotepe i 400 mL otapala  
1 vrećica.

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.  
Aktivirajte uklonjivu pregradu i lagano promiješajte prašak i otapalo.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku za daljnje upute i preporučene doze.

- 2 – slijepi nastavak (NIKADA ne koristiti ovaj nastavak)
- 3 – Luer nastavak (Za prilagodbu doze i infuziju lijeka)
- 4 – nastavak za zavrtnanje (Za infuziju lijeka)



#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon aktiviranja vrećice i rekonstitucije: Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Vrećicu čuvajte u aluminijskom omotu radi zaštite od aktivacije

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/622/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### TEPADINA 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju tiotepa

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je TEPADINA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPADINA
3. Kako primjenjivati lijek TEPADINA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek TEPADINA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je TEPADINA i za što se koristi**

TEPADINA sadrži djelatnu tvar tiotepu, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju alkilirajući agensi.

TEPADINA se koristi za pripremu bolesnika za transplantaciju koštane srži; djeluje uništavajući stanice koštane srži. Na taj način, omogućuje transplantaciju novih stanica koštane srži (hematopoetske progenitorne stanice), koje će pak omogućiti tijelu proizvodnju zdravih krvnih stanica. TEPADINA se može koristiti u odraslih, djece i adolescenata.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPADINA**

##### **Nemojte primjenjivati lijek TEPADINA**

- ako ste alergični na tiotepu,
- ako ste trudni ili ako sumnjate na moguću trudnoću,
- ako dojite,
- ako primete cjepivo protiv žute groznice, cjepiva sa živim virusima ili bakterijama.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obavijestite liječnika ako imate:

- probleme s jetrom ili bubrezima,
- probleme sa srcem ili plućima,
- napadaje (epilepsiju), ili ako ste ih imali u prošlosti (ako se liječite s fenitoinom ili fosfofenitoinom).

Tijekom liječenja, morat ćete vršiti redovite krvne pretrage kako biste provjerili broj krvnih stanica jer TEPADINA uništava stanice koštane srži odgovorne za proizvodnju krvnih stanica.

Dobit ćete antiinfektivne lijekove za sprječavanje i liječenje infekcija.

TEPADINA može izazvati neku drugu vrstu raka u budućnosti. Liječnik će s Vama raspraviti taj rizik.

### **Drugi lijekovi i TEPADINA**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete koristiti lijek TEPADINA u trudnoći.

Za vrijeme terapije lijekom TEPADINA i muškarci i žene moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije. Muškarcima se ne preporučuje da začnu dijete tijekom liječenja lijekom TEPADINA te u godini koja slijedi nakon prestanka liječenja.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčinom mlijeku. Kao mjera predostrožnosti, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja lijekom TEPADINA.

TEPADINA može oštetiti mušku i žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola preporučuje posavjetovati se o očuvanju sperme prije početka terapije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Vjerojatno je da neke nuspojave tiotepe kao što su omaglica, glavobolja i zamagljen vid mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se one pojave kod vas, nemojte upravljati vozilima i strojevima.

## **3. Kako primjenjivati lijek TEPADINA**

Liječnik će izračunati dozu, ovisno o Vašoj površini tijela ili težini i bolesti.

### **Kako se daje TEPADINA**

TEPADINA se primjenjuje od strane zdravstvenog djelatnika kao intravenska infuzija (kapanje u venu) nakon razrijeđivanja pojedinačne bočice. Svaka infuzija traje 2-4 sata.

### **Učestalost davanja**

Infuzije ćete dobivati svakih 12 ili 24 sata. Liječenje može trajati i do 5 dana. Učestalost davanja lijeka i trajanje liječenja ovise o bolesti.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave terapije lijekom TEPADINA ili postupka transplantacije mogu uključivati:

- smanjenje broja cirkulirajućih krvnih stanica (željeni učinak lijeka kako bi Vas pripremio za infuziju za transplantaciju)
- infekciju
- poremećaje jetre, uključujući i opstrukciju jedne od vena jetre
- stanice presatka napadaju tijelo (bolest presatka protiv domaćina)
- dišne komplikacije

Liječnik će redovito nadgledati broj krvnih stanica kao i enzime jetre kako bi otkrio i kontrolirao takve događaje.

Do nuspojava lijeka TEPADINA može doći s određenim učestalostima, koje su definirane kako slijedi:

.

### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- povećana sklonost infekcijama
- stanje upale koja uključuje cijelo tijelo (sepsa)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, krvnih pločica i crvenih krvnih stanica (anemija)
- transplantirane stanice napadaju tijelo (bolest presatka protiv domaćina)
- omaglica, glavobolja, zamagljen vid
- nekontrolirani grčevi tijela (konvulzije)
- osjećaj trnaca, bockanja i utrnulosti (parestezije)
- djelomični gubitak pokreta
- zastoj srca
- mučnina, povraćanje, proljev
- upala sluznice u ustima (mukozitis)
- iritacija želuca, jednjaka i crijeva
- upala debelog crijeva
- anoreksija, smanjen apetit
- visoka razina glukoze u krvi
- osip, svrbež, ljuštenje
- promjene boje kože (ne treba miješati sa žuticom – vidjeti dolje)
- crvenilo kože (eritem)
- gubitak kose
- bol u trbuhu i bol u leđima, bol
- bol mišića i u zglobovima
- abnormalne električne aktivnosti srca (aritmija)
- upala plućnog tkiva
- povećana jetra
- izmijenjena funkcija organa
- opstrukcija jedne vene jetre (venska okluzivna bolest)
- žutilo kože i očiju (žutica)
- oštećenje sluha
- začepljenje limfnih žila
- visoki krvni tlak
- povećanje jetrenih, bubrežnih i enzima probavnog trakta
- abnormalne vrijednosti elektrolita u krvi
- povećanje tjelesne težine
- groznica, opća slabost, zimica
- krvarenje (hemoragija)
- krvarenje iz nosa
- opće oticanje zbog zadržavanja tekućine (edem)
- bol ili upala na mjestu ubrizgavanja
- infekcija oka (konjuktivitis)
- smanjen broj spermija
- vaginalno krvarenje
- izostanak menstruacije (amenoreja)
- gubitak pamćenja
- kašnjenje u porastu tjelesne težine i visine
- poremećaj funkcije mokraćnog mjehura
- smanjeno stvaranje testosterona
- nedovoljno stvaranje hormona štitnjače
- smanjena aktivnost žlijezde hipofize
- stanje smetenosti

### **Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)**

- tjeskoba, smetenost
- abnormalno ispupčenje prema van jedne od arterija mozga (intrakranijska aneurizma)
- povišeni kreatinin
- alergijske reakcije
- začepljenje krvnih žila (embolija)
- poremećaji srčanog ritma
- slabljenje srčane funkcije
- slabljenje kardiovaskularne funkcije
- nedostatak kisika
- nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- plućno krvarenje
- otkazivanje pluća
- krv u mokraći (hematurija) i umjereno oštećenje bubrega
- upala mokraćnog mjehura
- nelagoda pri mokrenju i smanjena količina mokraće (dizurija i oligurija)
- povećanje količine dušičnih spojeva u krvi
- katarakta
- slabljenje jetrene funkcije
- moždano krvarenje
- kašalj
- zatvor i nadražen želudac
- crijevna opstrukcija
- puknuće želuca
- promjena mišićnog tonusa
- nedostatak koordinacije mišićnih pokreta
- modrice zbog niskog broja trombocita
- simptomi menopauze
- rak (druga primarna zloćudna bolest)
- abnormalan rad mozga
- muška i ženska neplodnost

### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)**

- upala i ljuštenje kože (eritrodermička psorijaza)
- delirij, nervoza, halucinacije, uznemirenost
- čir u probavnom sustavu
- upala mišićnog tkiva srca (miokarditis)
- abnormalno stanje srca (kardiomiopatija)

### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- povišen krvni tlak u arterijama (krvnim žilama) pluća (plućna arterijska hipertenzija)
- teško oštećenje kože (npr. Teške lezije, mjehuri itd.) koje može zahvatiti površinu cijeloga tijela te čak biti opasno po život
- oštećenje dijela mozga (tzv. Bijele tvari) koje može biti i opasno po život (leukoencefalopatija).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek TEPADINA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).

Ne zamrzavati.

Nakon pripreme za primjenu, lijek je stabilan 8 sati ako se čuva na 2 °C-8 °C.

Nakon razrjeđivanja, lijek je stabilan 24 sata ako se čuva na 2 °C-8 °C, te 4 sata ako se čuva na 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što TEPADINA sadrži

- Djelatna tvar je tiotepa. Jedna bočica sadrži 15 mg tiotepe. Nakon pripreme za primjenu, svaki mL sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/mL).
- TEPADINA ne sadrži druge sastojke.

### Kako TEPADINA izgleda i sadržaj pakiranja

TEPADINA je bijeli kristalinični prašak u staklenoj bočici koja sadrži 15 mg tiotepe.

Svaka kutija sadrži 1 bočicu.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italija

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

Tlf: + 46 8 624 00 25

#### **Malta**

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

#### **Deutschland**

Accord Healthcare GmbH

#### **Nederland**

Accord Healthcare B.V.



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: +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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

## UPUTE ZA PRIPREMU

### TEPADINA 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju tiotepa

Pročitajte ove upute prije pripreme i primjene lijeka TEPADINA.

#### 1. OPIS LIJEKA

TEPADINA dolazi u obliku 15 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju. TEPADINA mora biti rekonstruirana i razrijeđena prije primjene.

#### 2. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE I DRUGA RUKOVANJA LIJEKOM

##### Općenito

Moraju se slijediti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova. Svi postupci za prijenos zahtijevaju strogo pridržavanje aseptičkih tehnika, po mogućnosti koristeći sigurnosni kabinet s okomitim laminarnim protokom zraka. Kao i kod drugih citotoksičnih spojeva, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopina lijeka TEPADINA, kako bi se izbjegao slučajni dodir s kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Stoga se preporučuje uporaba rukavica prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepa slučajno dođe u dodir s kožom, koža se mora odmah temeljito oprati sa sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju temeljito isprati sa vodom.

##### Izračunavanje doze lijeka TEPADINA

TEPADINA se primjenjuje u različitim dozama u kombinaciji s drugim kemoterapeutskim lijekovima kod bolesnika prije konvencionalne transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (TKMS) za hematološke bolesti ili solidne tumore.

Potrebno doziranje lijeka TEPADINA kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika ovisi o tipu TKMS (autologne ili alogene) i o bolesti.

##### Doziranje u odraslih bolesnika

###### *AUTOLOGNA TKMS*

##### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### LIMFOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/kg/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### **Solidni tumori**

Preporučena doza kod solidnih tumora je u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 2 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **RAK DOJKE**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **TUMORI CNS-a**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 3 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **RAK JAJNIKA**

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **TUMORI ZAMETNIH STANICA**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### ***ALOGENA TKMS***

### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **LIMFOM**

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **MULTIPLI MIJELOM**

Preporučena doza je 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **LEUKEMIJA**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 2 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez

prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### Doziranje u pedijatrijskih bolesnika

#### *AUTOLOGNA TKMS*

##### **Solidni tumori**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### *ALOGENA TKMS*

##### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/danu (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TALASEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 200 mg/m<sup>2</sup>/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### ANEMIJA SRPASTIH STANICA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### Rekonstitucija

TEPADINA se mora rekonstituirati s 1,5 mL sterilne vode za injekcije.  
Koristeći štrcaljku s pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 1,5 mL vode za injekcije.  
Ubrizgajte sadržaj štrcaljke u bočicu kroz gumeni čep.  
Uklonite špricu i iglu te ručno promiješajte tako da bočicu više puta preokrenete.

Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica. Rekonstituirane otopine ponekad mogu opalescirati; takve otopine se mogu primjenjivati.

#### Daljnje razrjeđenje u infuzijskoj vrećici

Rekonstituirana otopina je hipotonična i mora se prije primjene dalje razrijediti u 500 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije (1000 mL ako je doza veća od 500 mg) ili u prikladnom volumenu natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) kako bi se dobila konačna koncentracija lijeka TEPADINA između 0,5 i 1 mg/mL.

#### Primjena

Otopina lijeka TEPADINA za infuziju se mora prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica. Otopine koje sadrže talog potrebno je odbaciti.

Otopina za infuziju se mora primijeniti u bolesnika putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od 0,2 µm. Filtriranje ne mijenja djelotvornost otopine.

TEPADINA se mora aseptički primijeniti putem infuzije u trajanju od 2-4 sati na sobnoj temperaturi (oko 25 °C) i u uobičajenim uvjetima osvjetljenja.

Prije i nakon svake infuzije, isperite trajni kateter s oko 5 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije.

#### Odlaganje

TEPADINA je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### TEPADINA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju tiotepa

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je TEPADINA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPADINA
3. Kako primjenjivati lijek TEPADINA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek TEPADINA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je TEPADINA i za što se koristi**

TEPADINA sadrži djelatnu tvar tiotepu, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju alkilirajući agensi.

TEPADINA se koristi za pripremu bolesnika za transplantaciju koštane srži; djeluje uništavajući stanice koštane srži. Na taj način, omogućuje transplantaciju novih stanica koštane srži (hematopoetske progenitorne stanice), koje će pak omogućiti tijelu proizvodnju zdravih krvnih stanica. TEPADINA se može koristiti u odraslih, djece i adolescenata.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPADINA**

##### **Nemojte primjenjivati lijek TEPADINA**

- ako ste alergični na tiotepu,
- ako ste trudni ili ako sumnjate na moguću trudnoću,
- ako dojite,
- ako imate cjepivo protiv žute groznice, cjepiva sa živim virusima ili bakterijama.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obavijestite liječnika ako imate:

- probleme s jetrom ili bubrezima,
- probleme sa srcem ili plućima,
- napadaje (epilepsiju), ili ako ste ih imali u prošlosti (ako se liječite s fenitoinom ili fosfofenitoinom).

Tijekom liječenja, morat ćete vršiti redovite krvne pretrage kako biste provjerili broj krvnih stanica jer TEPADINA uništava stanice koštane srži koje proizvode krvne stanice.

Dobit ćete antiinfektivne lijekove za sprječavanje i liječenje infekcija.

TEPADINA može izazvati neku drugu vrstu raka u budućnosti. Liječnik će s Vama raspraviti taj rizik.

### **Drugi lijekovi i TEPADINA**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete koristiti lijek TEPADINA u trudnoći.

Za vrijeme terapije lijekom TEPADINA i muškarci i žene moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije. Muškarcima se ne preporučuje da začnu dijete tijekom liječenja lijekom TEPADINA te u godini koja slijedi nakon prestanka liječenja.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčinom mlijeku. Kao mjera predostrožnosti, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja lijekom TEPADINA.

TEPADINA može oštetiti mušku i žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola preporučuje se posavjetovati se o očuvanju sperme prije početka terapije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Vjerojatno je da neke nuspojave tiotepe kao što su omaglica, glavobolja i zamagljen vid mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se one pojave kod vas, nemojte upravljati vozilima i strojevima.

## **3. Kako primjenjivati lijek TEPADINA**

Liječnik će izračunati dozu, ovisno o Vašoj površini tijela ili težini i bolesti.

### **Kako se daje TEPADINA**

TEPADINA se primjenjuje od strane zdravstvenog djelatnika kao intravenska infuzija (kapanje u venu) nakon razrjeđivanja pojedinačne bočice. Svaka infuzija traje 2-4 sata.

### **Učestalost davanja**

Infuzije ćete dobivati svakih 12 ili 24 sata. Liječenje može trajati i do 5 dana. Učestalost davanja lijeka i trajanje liječenja ovise o bolesti.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave terapije lijekom TEPADINA ili postupka transplantacije mogu uključivati:

- smanjenje broja cirkulirajućih krvnih stanica (željeni učinak lijeka kako bi Vas pripremio za infuziju za transplantaciju)
- infekciju
- poremećaje jetre, uključujući i opstrukciju jedne od vena jetre
- stanice presatka napadaju tijelo (bolest presatka protiv domaćina)
- dišne komplikacije

Liječnik će redovito nadgledati broj krvnih stanica kao i enzime jetre kako bi otkrio i kontrolirao takve događaje.

Do nuspojava lijeka TEPADINA može doći s određenim učestalostima, koje su definirane kako slijedi:

### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti više od 1 na 10 osoba)**

- povećana sklonost infekcijama
- stanje upale koja uključuje cijelo tijelo (sepsa)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, krvnih pločica i crvenih krvnih stanica (anemija)
- transplantirane stanice napadaju tijelo (bolest presatka protiv domaćina)
- omaglica, glavobolja, zamagljen vid
- nekontrolirani grčevi tijela (konvulzije)
- osjećaj trnaca, bockanja i utrnulosti (parestezije)
- djelomični gubitak pokreta
- zastoje srca
- mučnina, povraćanje, proljev
- upala sluznice u ustima (mukozitis)
- iritacija želuca, jednjaka i crijeva
- upala debelog crijeva
- anoreksija, smanjen apetit
- visoka razina glukoze u krvi
- osip, svrbež, ljuštenje
- promjene boje kože (ne treba miješati sa žuticom - vidjeti dolje)
- crvenilo kože (eritem)
- gubitak kose
- bolovi u trbuhu i bol u leđima, bol
- bol mišića i u zglobovima
- abnormalne električne aktivnosti srca (aritmija)
- upala plućnog tkiva
- povećana jetra
- izmijenjena funkcija organa
- opstrukcija jedne vene jetre (venska okluzivna bolest)
- žutilo kože i očiju (žutica)
- oštećenje sluha
- začepljenje limfnih žila
- visoki krvni tlak
- povećanje jetrenih, bubrežnih i enzima probavnog trakta
- abnormalne vrijednosti elektrolita u krvi
- povećanje tjelesne težine
- groznica, opća slabost, zimica
- krvarenje (hemoragija)
- krvarenje iz nosa
- opće oticanje zbog zadržavanja tekućine (edem)
- bol ili upala na mjestu ubrizgavanja
- infekcija oka (konjuktivitis)
- smanjen broj spermija
- vaginalno krvarenje
- izostanak menstruacije (amenoreja)
- gubitak pamćenja
- kašnjenje u porastu tjelesne težine i visine
- poremećaj funkcije mokraćnog mjehura
- smanjeno stvaranje testosterona
- nedovoljno stvaranje hormona štitnjače
- smanjena aktivnost žlijezde hipofize
- stanje smetenosti

### **Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)**

- tjeskoba, smetenost
- abnormalno ispupčenje prema van jedne od arterija mozga (intrakranijska aneurizma)
- povišeni kreatinin
- alergijske reakcije
- začepljenje krvnih žila (embolija)
- poremećaji srčanog ritma
- slabljenje srčane funkcije
- slabljenje kardiovaskularne funkcije



- nedostatak kisika
- nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- plućno krvarenje
- otkazivanje pluća
- krv u mokraći (hematurija) i umjereno oštećenje bubrega
- upala mokraćnog mjehura
- nelagoda pri mokrenju i smanjena količina mokraće (dizurija i oligurija)
- povećanje količine dušičnih spojeva u krvi
- katarakta
- slabljenje jetrene funkcije
- moždano krvarenje
- kašalj
- zatvor i nadražen želudac
- crijevna opstrukcija
- puknuće želuca
- promjena mišićnog tonusa
- nedostatak koordinacije mišićnih pokreta
- modrice zbog niskog broja trombocita
- simptomi menopauze
- rak (druga primarna zloćudna bolest)
- abnormalan rad mozga
- muška i ženska neplodnost

#### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)**

- upala i ljuštenje kože (eritrodermička psorijaza)
- delirij, nervoza, halucinacije, uznemirenost
- čir želuca ili crijeva
- upala mišićnog tkiva srca (miokarditis)
- abnormalno stanje srca (kardiomiopatija)

#### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- povišen krvni tlak u arterijama (krvnim žilama) pluća (plućna arterijska hipertenzija)
- teško oštećenje kože (npr. teške lezije, mjehuri itd.) koje može zahvatiti površinu cijeloga tijela te čak biti opasno po život
- oštećenje dijela mozga (tzv. bijele tvari) koje može biti i opasno po život (leukoencefalopatija).

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati lijek TEPADINA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Nakon pripreme za primjenu, lijek je stabilan 8 sati ako se čuva na 2 °C-8 °C.

Nakon razrjeđivanja, lijek je stabilan 24 ako se čuva na 2 °C-8 °C, te 4 sata ako se čuva na 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što TEPADINA sadrži

- Djelatna tvar je tiotepa. Jedna bočica sadrži 100 mg tiotepe. Nakon pripreme za primjenu, svaki mL sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/mL).
- TEPADINA ne sadrži druge sastojke.

### Kako TEPADINA izgleda i sadržaj pakiranja

TEPADINA je bijeli kristalinični prašak u staklenoj bočici koja sadrži 100 mg tiotepe. Svaka kutija sadrži 1 bočicu.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 533 39 500

#### **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 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

#### **Polska**

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

**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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

## UPUTE ZA PRIPREMU

### TEPADINA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju tiotepa

Pročitajte ove upute prije pripreme i primjene lijeka TEPADINA.

#### 1. OPIS LIJEKA

TEPADINA dolazi u obliku 100 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju.  
TEPADINA mora biti rekonstruirana i razrijeđena prije primjene.

#### 2. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE I DRUGA RUKOVANJA LIJEKOM

##### Općenito

Moraju se slijediti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova. Svi postupci za prijenos zahtijevaju strogo pridržavanje aseptičkih tehnika, po mogućnosti koristeći sigurnosni kabinet s okomitim laminarnim protokom zraka. Kao i kod drugih citotoksičnih spojeva, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopina lijeka TEPADINA, kako bi se izbjegao slučajni dodir s kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Stoga se preporučuje uporaba rukavica prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, koža se mora odmah temeljito oprati sa sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju temeljito isprati sa vodom.

##### Izračunavanje doze lijeka TEPADINA

TEPADINA se primjenjuje u različitim dozama u kombinaciji s drugim kemoterapeutskim lijekovima kod bolesnika prije konvencionalne transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (TKMS) za hematološke bolesti ili solidne tumore.

Potrebno doziranje lijeka TEPADINA kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika ovisi o tipu TKMS (autologne ili alogene) i o bolesti.

##### Doziranje u odraslih bolesnika

###### *AUTOLOGNA TKMS*

##### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### LIMFOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/kg/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### **Solidni tumori**

Preporučena doza kod solidnih tumora je u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/danu (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 2 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **RAK DOJKE**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **TUMORI CNS-a**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 3 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **RAK JAJNIKA**

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **TUMOR ZAMETNIH STANICA**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### ***ALOGENA TKMS***

### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/danu (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **LIMFOM**

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **MULTIPLI MIJELOM**

Preporučena doza je 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **LEUKEMIJA**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 2 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez

prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### Doziranje u pedijatrijskih bolesnika

#### *AUTOLOGNA TKMS*

##### **Solidni tumori**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### *ALOGENA TKMS*

##### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/danu (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TALASEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 200 mg/m<sup>2</sup>/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### ANEMIJA SRPASTIH STANICA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### Rekonstitucija

TEPADINA se mora rekonstituirati s 10 mL sterilne vode za injekcije.  
Koristeći štrcaljku s pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 10 mL vode za injekcije.  
Ubrizgajte sadržaj štrcaljke u bočicu kroz gumeni čep.  
Uklonite špricu i iglu te ručno promiješajte tako da bočicu više puta preokrenete.  
Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica. Rekonstituirane otopine ponekad mogu opalescirati; takve otopine se mogu primjenjivati.

#### Daljnje razrjeđenje u infuzijskoj vrećici

Rekonstituirana otopina je hipotonična i mora se prije primjene dalje razrijediti u 500 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije (1000 mL ako je doza veća od 500 mg) ili u prikladnom volumenu natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) kako bi se dobila konačna koncentracija lijeka TEPADINA između 0,5 i 1 mg/mL.

#### Primjena

Otopina lijeka TEPADINA za infuziju se mora prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica. Otopine koje sadrže talog potrebno je odbaciti.

Otopina za infuziju se mora primijeniti u bolesnika putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od 0,2 µm. Filtriranje ne mijenja djelotvornost otopine.

TEPADINA se mora aseptički primijeniti putem infuzije u trajanju od 2-4 sata na sobnoj temperaturi (oko 25 °C) i u uobičajenim uvjetima osvjetljenja.

Prije i nakon svake infuzije, isperite trajni kateter s oko 5 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije.

#### Odlaganje

TEPADINA je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### TEPADINA 200 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju tiotepa

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je TEPADINA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPADINA
3. Kako primjenjivati lijek TEPADINA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek TEPADINA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je TEPADINA i za što se koristi**

TEPADINA sadrži djelatnu tvar tiotepu, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju alkilirajući agensi.

TEPADINA se koristi za pripremu bolesnika za transplantaciju koštane srži; djeluje uništavajući stanice koštane srži. Na taj način, omogućuje transplantaciju novih stanica koštane srži (hematopoetske progenitorne stanice), koje će pak omogućiti tijelu proizvodnju zdravih krvnih stanica. TEPADINA se može koristiti u odraslih, djece i adolescenata.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPADINA**

##### **Nemojte primjenjivati lijek TEPADINA**

- ako ste alergični na tiotepu,
- ako ste trudni ili ako sumnjate na moguću trudnoću,
- ako dojite,
- ako primete cjepivo protiv žute groznice, cjepiva sa živim virusima ili bakterijama.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obavijestite liječnika ako imate:

- probleme s jetrom ili bubrezima,
- probleme sa srcem ili plućima,
- napadaje (epilepsiju), ili ako ste ih imali u prošlosti (ako se liječite s fenitoinom ili fosfofenitoinom).

Tijekom liječenja, morat ćete vršiti redovite krvne pretrage kako biste provjerili broj krvnih stanica jer TEPADINA uništava stanice koštane srži koje proizvode krvne stanice.

Dobit ćete antiinfektivne lijekove za sprječavanje i liječenje infekcija.

TEPADINA može izazvati neku drugu vrstu raka u budućnosti. Liječnik će s Vama raspraviti taj rizik.



### **Drugi lijekovi i TEPADINA**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete koristiti lijek TEPADINA u trudnoći.

Za vrijeme terapije lijekom TEPADINA i muškarci i žene moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije. Muškarcima se ne preporučuje da začnu dijete tijekom liječenja lijekom TEPADINA te u godini koja slijedi nakon prestanka liječenja.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčinom mlijeku. Kao mjera predostrožnosti, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja lijekom TEPADINA.

TEPADINA može oštetiti mušku i žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola preporučuje se posavjetovati se o očuvanju sperme prije početka terapije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Vjerojatno je da neke nuspojave tiotepe kao što su omaglica, glavobolja i zamagljen vid mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se one pojave kod vas, nemojte upravljati vozilima i strojevima.

### **TEPADINA sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 709 mg (30,8 mmol) natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po vrećici. To odgovara 35,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

## **3. Kako primjenjivati lijek TEPADINA**

Liječnik će izračunati dozu, ovisno o Vašoj površini tijela ili težini i bolesti.

### **Kako se daje TEPADINA**

TEPADINA se primjenjuje od strane zdravstvenog djelatnika kao intravenska infuzija (kapanje u venu) nakon pripreme pojedinačne vrećice. Svaka infuzija traje 2-4 sata.

### **Učestalost davanja**

Infuzije ćete dobivati svakih 12 ili 24 sata. Liječenje može trajati i do 5 dana. Učestalost davanja lijeka i trajanje liječenja ovise o bolesti.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave terapije lijekom TEPADINA ili postupka transplantacije mogu uključivati:

- smanjenje broja cirkulirajućih krvnih stanica (željeni učinak lijeka kako bi Vas pripremio za infuziju za transplantaciju)
- infekciju
- poremećaje jetre, uključujući i opstrukciju jedne od vena jetre
- stanice presatka napadaju tijelo (bolest presatka protiv domaćina)
- dišne komplikacije

Liječnik će redovito nadgledati broj krvnih stanica kao i enzime jetre kako bi otkrio i kontrolirao takve događaje.

Do nuspojava lijeka TEPADINA može doći s određenim učestalostima, koje su definirane kako slijedi:

### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti više od 1 na 10 osoba)**

- povećana sklonost infekcijama
- stanje upale koja uključuje cijelo tijelo (sepsa)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, krvnih pločica i crvenih krvnih stanica (anemija)
- transplantirane stanice napadaju tijelo (bolest presatka protiv domaćina)
- omaglica, glavobolja, zamagljen vid
- nekontrolirani grčevi tijela (konvulzije)
- osjećaj trnaca, bockanja i utrnulosti (parestezije)
- djelomični gubitak pokreta
- zastoj srca
- mučnina, povraćanje, proljev
- upala sluznice u ustima (mukozitis)
- iritacija želuca, jednjaka i crijeva
- upala debelog crijeva
- anoreksija, smanjen apetit
- visoka razina glukoze u krvi
- osip, svrbež, ljuštenje
- promjene boje kože (ne treba miješati sa žuticom - vidjeti dolje)
- crvenilo kože (eritem)
- gubitak kose
- bolovi u trbuhu i bol u leđima, bol
- bol mišića i u zglobovima
- abnormalne električne aktivnosti srca (aritmija)
- upala plućnog tkiva
- povećana jetra
- izmijenjena funkcija organa
- opstrukcija jedne vene jetre (venska okluzivna bolest)
- žutilo kože i očiju (žutica)
- oštećenje sluha
- začepljenje limfnih žila
- visoki krvni tlak
- povećanje jetrenih, bubrežnih i enzima probavnog trakta
- abnormalne vrijednosti elektrolita u krvi
- povećanje tjelesne težine
- groznica, opća slabost, zimica
- krvarenje (hemoragija)
- krvarenje iz nosa
- opće oticanje zbog zadržavanja tekućine (edem)
- bol ili upala na mjestu ubrizgavanja
- infekcija oka (konjuktivitis)
- smanjen broj spermija
- vaginalno krvarenje
- izostanak menstruacije (amenoreja)
- gubitak pamćenja
- kašnjenje u porastu tjelesne težine i visine
- poremećaj funkcije mokraćnog mjehura
- smanjeno stvaranje testosterona
- nedovoljno stvaranje hormona štitnjače
- smanjena aktivnost žlijezde hipofize
- stanje smetenosti

### **Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)**

- tjeskoba, smetenost
- abnormalno ispupčenje prema van jedne od arterija mozga (intrakranijska aneurizma)
- povišeni kreatinin
- alergijske reakcije

- začepljenje krvnih žila (embolija)
- poremećaji srčanog ritma
- slabljenje srčane funkcije
- slabljenje kardiovaskularne funkcije
- nedostatak kisika
- nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- plućno krvarenje
- otkazivanje pluća
- krv u mokraći (hematurija) i umjereno oštećenje bubrega
- upala mokraćnog mjehura
- nelagoda pri mokrenju i smanjena količina mokraće (dizurija i oligurija)
- povećanje količine dušičnih spojeva u krvi
- katarakta
- slabljenje jetrene funkcije
- moždano krvarenje
- kašalj
- zatvor i nadražen želudac
- crijevna opstrukcija
- puknuće želuca
- promjena mišićnog tonusa
- nedostatak koordinacije mišićnih pokreta
- modrice zbog niskog broja trombocita
- simptomi menopauze
- rak (druga primarna zloćudna bolest)
- abnormalan rad mozga
- muška i ženska neplodnost

#### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)**

- upala i ljuštenje kože (eritrodermička psorijaza)
- delirij, nervoza, halucinacije, uznemirenost
- čir želuca ili crijeva
- upala mišićnog tkiva srca (miokarditis)
- abnormalno stanje srca (kardiomiopatija)

#### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- povišen krvni tlak u arterijama (krvnim žilama) pluća (plućna arterijska hipertenzija)
- teško oštećenje kože (npr. teške lezije, mjehuri itd.) koje može zahvatiti površinu cijeloga tijela te čak biti opasno po život
- oštećenje dijela mozga (tzv. bijele tvari) koje može biti i opasno po život (leukoencefalopatija).

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati lijek TEPADINA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, naljepnici na aluminijskom omotu i vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).

Ne zamrzavati.

Vrećicu čuvajte u aluminijskom omotu radi zaštite od aktivacije.

Lijek je stabilan do 48 sati ako se čuva na 2 °C-8 °C, te do 6 sati ako se čuva na 25 °C nakon aktivacije i rekonstitucije.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba upotrijebiti odmah.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što TEPADINA sadrži

- Djelatna tvar je tiotepa.

Jedna vrećica sadrži 200 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

- Drugi sastojci su natrijev klorid i voda za injekcije (vidjeti dio 2 „TEPADINA sadrži natrij“).

### Kako TEPADINA izgleda i sadržaj pakiranja

TEPADINA se isporučuje u vrećici s dva odjeljka koja sadrži 200 mg praška i 200 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije.

Nakon rekonstitucije vrećica sadrži bistru i bezbojnu otopinu za infuziju.

Svaka vrećica zapakirana je u aluminijski omot.

Svaka kutija sadrži 1 vrećicu.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italija

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

Tlf: + 46 8 533 39 500

#### **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**

#### **Norge**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Ελλάδα**

Accord Healthcare 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

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

## UPUTE ZA PRIPREMU

### TEPADINA 200 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju tiotepa

Pročitajte ove upute prije pripreme i primjene lijeka TEPADINA.

#### 1. OPIS LIJEKA

Jedna vrećica sadrži 200 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

TEPADINA se mora rekonstituirati prije primjene.

#### 2. DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE

##### Izračunavanje doze lijeka TEPADINA

TEPADINA se primjenjuje u različitim dozama u kombinaciji s drugim kemoterapeutskim lijekovima kod bolesnika prije konvencionalne transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (TKMS) za hematološke bolesti ili solidne tumore.

Potrebno doziranje lijeka TEPADINA kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika ovisi o tipu TKMS (autologne ili alogena) i o bolesti.

Ako je potrebno, prilagodba doze lijeka TEPADINA mora se izvršiti u skladu sa specifičnom primjenom.

U slučaju da je izračunata potrebna doza veća od 200 mg, ali manja od višekratnika te doze, korisnik treba dodati potrebne mg iz bočica s TEPADINA-om pomoću namjenskog *Luer* nastavka vrećice lijeka TEPADINA 200 mg (5. korak Upute za uporabu u uputi o lijeku).

U slučaju da je izračunata doza manja od 200 mg, korisnik treba ukloniti nepotrebne mg potpuno rekonstituirane otopine od 1 mg/mL ili postaviti infuzijsku pumpu s količinom lijeka koja će se primijeniti u mL.

##### Doziranje u odraslih bolesnika

##### *AUTOLOGNA TKMS*

##### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### LIMFOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/kg/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### **Solidni tumori**

Preporučena doza kod solidnih tumora kreće se u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/danu (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 2 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### RAK DOJKE

Preporučena doza kreće se u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 3 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### RAK JAJNIKA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMOR ZAMETNIH STANICA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### *ALOGENA TKMS*

### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti kreće se u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/danu (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LIMFOM

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### LEUKEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 2 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## Doziranje u pedijatrijskih bolesnika

### *AUTOLOGNA TKMS*

#### **Solidni tumori**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **TUMORI CNS-a**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### *ALOGENA TKMS*

#### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/danu (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### TALASEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 200 mg/m<sup>2</sup>/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### ANEMIJA SRPASTIH STANICA



Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### Aktivacija vrećice i rekonstitucija

TEPADINA 200 mg se mora rekonstituirati s 200 mL natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) otopine za injekcije. Konačna rekonstituirana otopina dobiva se nakon otvaranja uklonjive pregrade vrećice s dva odjeljka i miješanja sadržaja (prašak i otapalo) do potpunog otapanja praška.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica.

Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite vidljive znakove kvarenja.

#### Primjena

Otopina lijeka TEPADINA za infuziju se mora prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica. Otopine koje sadrže talog potrebno je odbaciti.

Otopina za infuziju se mora primijeniti u bolesnika putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od 0,2 µm. Filtriranje ne mijenja djelotvornost otopine.

TEPADINA se mora aseptički primijeniti putem infuzije u trajanju od 2-4 sata na sobnoj temperaturi (oko 25 °C) i u uobičajenim uvjetima osvjetljenja.

Prije i nakon svake infuzije, isperite trajni kateter s oko 5 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije.

### **3. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE I DRUGA RUKOVANJA LIJEKOM**

#### Općenito

Moraju se slijediti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova. Svi postupci za prijenos zahtijevaju strogo pridržavanje aseptičkih tehnika, po mogućnosti koristeći sigurnosni kabinet s okomitim laminarnim protokom zraka. Kao i kod drugih citotoksičnih spojeva, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopina lijeka TEPADINA, kako bi se izbjegao slučajni dodir s kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Stoga se preporučuje uporaba rukavica prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, koža se mora odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju temeljito isprati vodom.

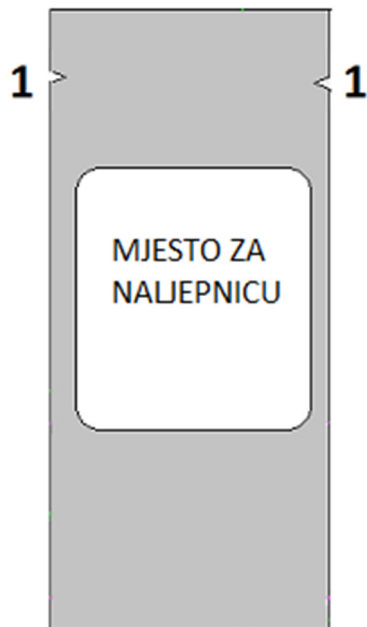
#### Odlaganje

Lijek TEPADINA namijenjen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

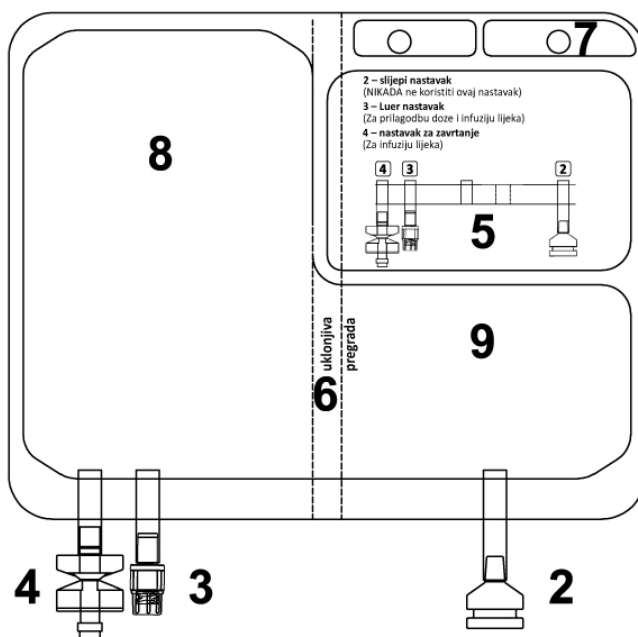
**Slika A**

**1 - Urez na vanjskoj vrećici**



**Slika B**

- 2 – slijepi nastavak (NIKADA ne koristite ovaj nastavak)**
- 3 – Luer nastavak**
- 4 – nastavak za zavrtnje**
- 5 – mjesto za naljepnicu**
- 6 – uklonjiva pregrada (mora biti otvorena za aktivaciju)**
- 7 – rupa (za vješanje vrećice)**
- 8 – odjeljak s otapalom**
- 9 – odjeljak s praškom**



## 1 – UKLONITE VANJSKU VREĆICU

- a) Prije otvaranja, vrećicu stavite na čistu, stabilnu površinu
- b) Poderite kod ureza na vanjskoj vrećici koji se nalaze u blizini nastavaka (**Slika A – točka 1**).
- c) Poderite kraću stranu kako biste došli do unutrašnje vrećice, kako je prikazano na **Slici C**.

**Slika C**



- d) Izvadite fleksibilnu vrećicu s dva odjeljka iz vanjskog aluminijskog pakiranja i razmotajte vrećicu **Slika D**.

**Slika D**

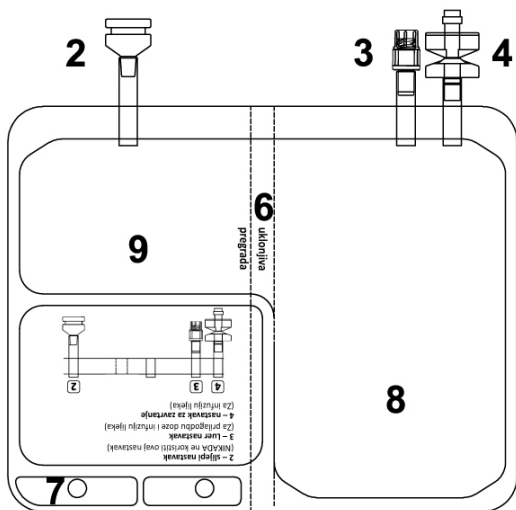


## 2 - PRIJE AKTIVACIJE PREGLEDAJTE VREĆICU.

Stavite vrećicu na čistu, stabilnu površinu tako da je strana s tekстом okrenuta prema gore, a nastavci usmjereni od vas, kako je prikazano na **Slici E**.

Provjerite da nikakva tekućina ili lijek ne cure iz spojnih nastavaka **2, 3, 4** i iz odjeljka **8, 9**. Provjerite cjelovitost uklonjive pregrade **6** te provjerite da nema tekućine u odjeljku **9**.

**Slika E**

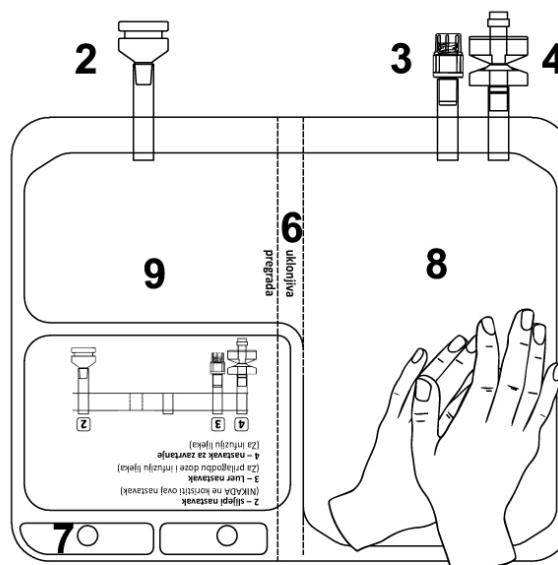


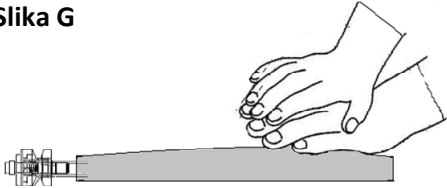
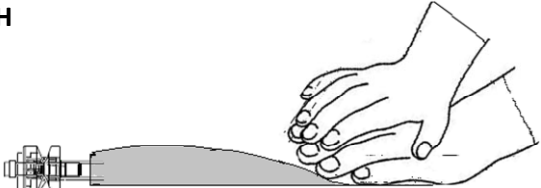
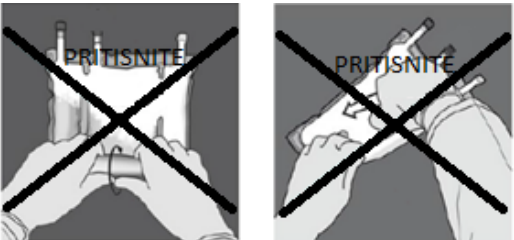

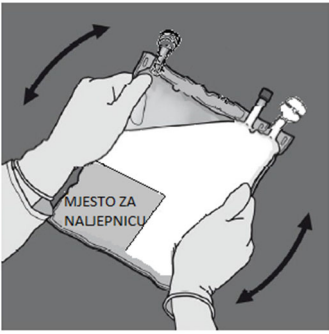
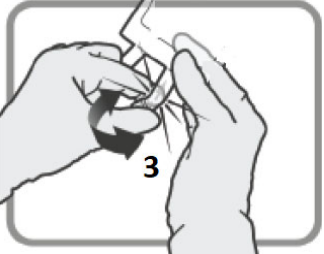
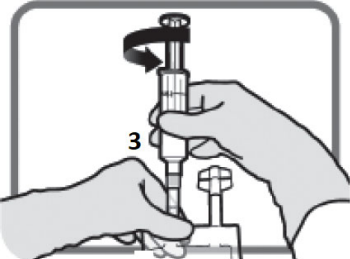
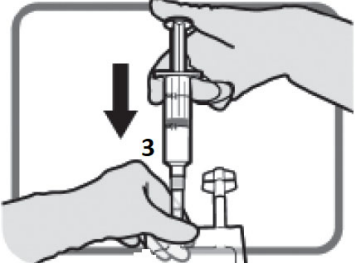
## 3 – AKTIVIRAJTE VREĆICU

Sklopite ruke na donjem dijelu odjeljka **8** (kako je prikazano na **Slici F**).

Čvrsto pritisnite kako biste primijenili jednoličan pritisak sve dok se uklonjiva pregrada **6** u potpunosti ne otvori (može potrajati i do 5 sekundi neprestanog pritiska kako bi uklonjiva pregrada **6** pukla).

**Slika F**

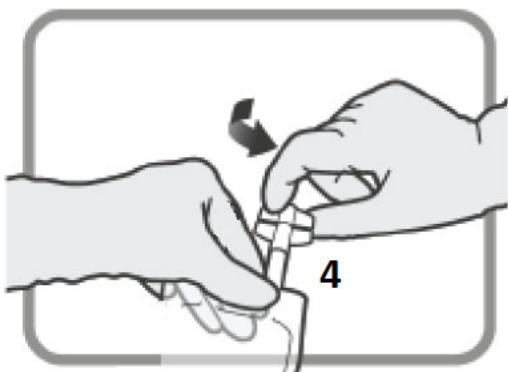


PRIJE AKTIVACIJE VREĆICE	NAKON AKTIVACIJE VREĆICE	
<p><b>Slika G</b></p> 	<p><b>Slika H</b></p> 	
<p><b>NE gnječite i NE pritišćite prejako</b></p>	<p><b>Slika I</b></p> 	
4 –PROVJERITE VREĆICU KAKO BISTE POTVRDILI AKTIVACIJU.		
<p>Provjerite je li uklonjiva pregrada <b>6</b> sada u potpunosti otvorena. Odjeljci <b>8</b> i <b>9</b> su spojeni.</p> <p><b>Slika J</b></p> 	<p>Lagano miješajte dok se prašak u potpunosti ne otopi.</p> <p><b>Slika K</b></p> 	
5 – PRILAGODBA DOZE - Molimo pogledajte dio 2. „Doziranje i način primjene“ i 3. „Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom“		
<p>Ako je potrebno korigirati dozu, pronađite <i>Luer</i> nastavak <b>3</b> Uklonite plastičnu kapicu s <i>Luer</i> nastavka.</p> <p><b>Slika L</b></p> 	<p>Navijte <i>Luer lock</i> štrcaljku kako je prikazano na Slici M. Za spajanje na nastavak <b>3</b> nemojte upotrebljavati neprikladne štrcaljke koje nemaju <i>Luer lock</i>.</p> <p><b>Slika M</b></p> <p>Provjerite je li spoj potpun i učvršćen.</p> 	<p>Provedite prilagodbu doze kako je navedeno u dijelovima <b>2</b> i <b>3</b></p> <p><b>Slika N</b></p> <p>Nakon što ste završili, odvijte štrcaljku.</p> <p>Prije nego nastavite s pripremom infuzije vratite plastičnu kapicu na <i>Luer</i> nastavak <b>3</b></p> 

**6 – SPAJANJE – Set za infuziju može se spojiti na vrećicu putem svog *Luer* priključka ili putem svog šiljastog priključka.**

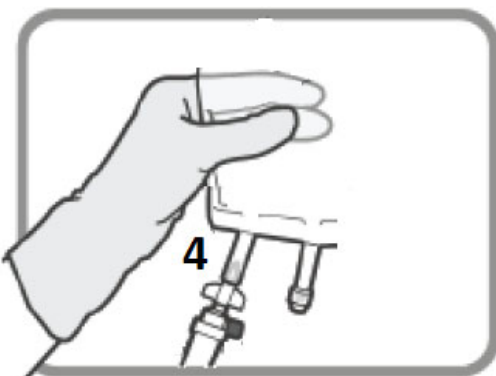
**OPCIJA A – SPAJANJE ŠILJASTIM PRIKLJUČKOM**

Za set za infuziju koji ima šiljasti priključak, pronađite nastavak za zavrtnje **4**. Prije umetanja šiljka seta za infuziju, odvrnite plastičnu kapicu nastavka.



**Slika O**

Umetnite šiljasti priključak seta za infuziju.

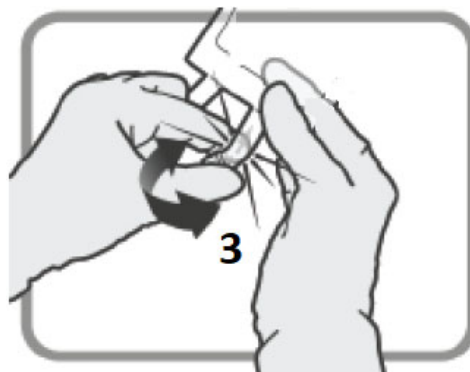


**Slika P**

**OPCIJA B – SPAJANJE LUER PRIKLJUČKOM**

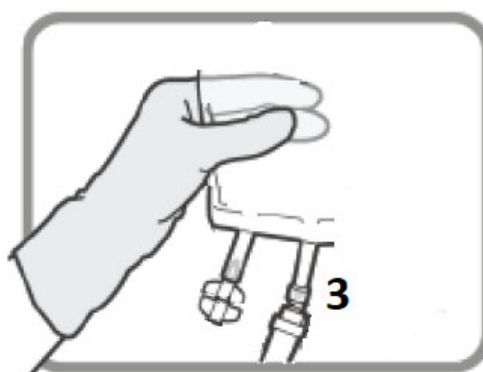
Za set za infuziju koji ima *Luer* priključak, odaberite *Luer* nastavak s kapicom **3**.

Prije spajanja *Luer* priključka seta za infuziju, skinite plastičnu kapicu *Luer* nastavka **3**.



**Slika Q**

Umetnite *Luer* priključak seta za infuziju



**Slika R**

Provjerite je li spoj potpun i učvršćen.

**7 – OBJESITE VREĆICU**

Objesite vrećicu kroz rupu **7**.

**Slika S**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### TEPADINA 400 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju tiotepa

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je TEPADINA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPADINA
3. Kako primjenjivati lijek TEPADINA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek TEPADINA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je TEPADINA i za što se koristi**

TEPADINA sadrži djelatnu tvar tiotepu, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju alkilirajući agensi.

TEPADINA se koristi za pripremu bolesnika za transplantaciju koštane srži; djeluje uništavajući stanice koštane srži. Na taj način, omogućuje transplantaciju novih stanica koštane srži (hematopoetske progenitorne stanice), koje će pak omogućiti tijelu proizvodnju zdravih krvnih stanica. TEPADINA se može koristiti u odraslih, djece i adolescenata.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TEPADINA**

##### **Nemojte primjenjivati lijek TEPADINA**

- ako ste alergični na tiotepu,
- ako ste trudni ili ako sumnjate na moguću trudnoću,
- ako dojite,
- ako primete cjepivo protiv žute groznice, cjepiva sa živim virusima ili bakterijama.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obavijestite liječnika ako imate:

- probleme s jetrom ili bubrezima,
- probleme sa srcem ili plućima,
- napadaje (epilepsiju), ili ako ste ih imali u prošlosti (ako se liječite s fenitoinom ili fosfofenitoinom).

Tijekom liječenja, morat ćete vršiti redovite krvne pretrage kako biste provjerili broj krvnih stanica jer TEPADINA uništava stanice koštane srži koje proizvode krvne stanice.

Dobit ćete antiinfektivne lijekove za sprječavanje i liječenje infekcija.

TEPADINA može izazvati neku drugu vrstu raka u budućnosti. Liječnik će s Vama raspraviti taj rizik.

### **Drugi lijekovi i TEPADINA**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete koristiti lijek TEPADINA u trudnoći.

Za vrijeme terapije lijekom TEPADINA i muškarci i žene moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije. Muškarcima se ne preporučuje da začnu dijete tijekom liječenja lijekom TEPADINA te u godini koja slijedi nakon prestanka liječenja.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčinom mlijeku. Kao mjera predostrožnosti, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja lijekom TEPADINA.

TEPADINA može oštetiti mušku i žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola preporučuje se posavjetovati se o očuvanju sperme prije početka terapije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Vjerojatno je da neke nuspojave tiotepe kao što su omaglica, glavobolja i zamagljen vid mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se one pojave kod vas, nemojte upravljati vozilima i strojevima.

### **TEPADINA sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 1 418 mg (61,6 mmol) natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po vrećici. To odgovara 70,9 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

## **3. Kako primjenjivati lijek TEPADINA**

Liječnik će izračunati dozu, ovisno o Vašoj površini tijela ili težini i bolesti.

### **Kako se daje TEPADINA**

TEPADINA se primjenjuje od strane zdravstvenog djelatnika kao intravenska infuzija (kapanje u venu) nakon pripreme pojedinačne vrećice. Svaka infuzija traje 2-4 sata.

### **Učestalost davanja**

Infuzije ćete dobivati svakih 12 ili 24 sata. Liječenje može trajati i do 5 dana. Učestalost davanja lijeka i trajanje liječenja ovise o bolesti.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave terapije lijekom TEPADINA ili postupka transplantacije mogu uključivati:

- smanjenje broja cirkulirajućih krvnih stanica (željeni učinak lijeka kako bi Vas pripremio za infuziju za transplantaciju)
- infekciju
- poremećaje jetre, uključujući i opstrukciju jedne od vena jetre
- stanice presatka napadaju tijelo (bolest presatka protiv domaćina)
- dišne komplikacije

Liječnik će redovito nadgledati broj krvnih stanica kao i enzime jetre kako bi otkrio i kontrolirao takve događaje.

Do nuspojava lijeka TEPADINA može doći s određenim učestalostima, koje su definirane kako slijedi:

### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti više od 1 na 10 osoba)**

- povećana sklonost infekcijama
- stanje upale koja uključuje cijelo tijelo (sepsa)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, krvnih pločica i crvenih krvnih stanica (anemija)
- transplantirane stanice napadaju tijelo (bolest presatka protiv domaćina)
- omaglica, glavobolja, zamagljen vid
- nekontrolirani grčevi tijela (konvulzije)
- osjećaj trnaca, bockanja i utrnulosti (parestezije)
- djelomični gubitak pokreta
- zastoj srca
- mučnina, povraćanje, proljev
- upala sluznice u ustima (mukozitis)
- iritacija želuca, jednjaka i crijeva
- upala debelog crijeva
- anoreksija, smanjen apetit
- visoka razina glukoze u krvi
- osip, svrbež, ljuštenje
- promjene boje kože (ne treba miješati sa žuticom - vidjeti dolje)
- crvenilo kože (eritem)
- gubitak kose
- bolovi u trbuhu i bol u leđima, bol
- bol mišića i u zglobovima
- abnormalne električne aktivnosti srca (aritmija)
- upala plućnog tkiva
- povećana jetra
- izmijenjena funkcija organa
- opstrukcija jedne vene jetre (venska okluzivna bolest)
- žutilo kože i očiju (žutica)
- oštećenje sluha
- začepljenje limfnih žila
- visoki krvni tlak
- povećanje jetrenih, bubrežnih i enzima probavnog trakta
- abnormalne vrijednosti elektrolita u krvi
- povećanje tjelesne težine
- groznica, opća slabost, zimica
- krvarenje (hemoragija)
- krvarenje iz nosa
- opće oticanje zbog zadržavanja tekućine (edem)
- bol ili upala na mjestu ubrizgavanja
- infekcija oka (konjuktivitis)
- smanjen broj spermija
- vaginalno krvarenje
- izostanak menstruacije (amenoreja)
- gubitak pamćenja
- kašnjenje u porastu tjelesne težine i visine
- poremećaj funkcije mokraćnog mjehura
- smanjeno stvaranje testosterona
- nedovoljno stvaranje hormona štitnjače
- smanjena aktivnost žlijezde hipofize
- stanje smetenosti

### **Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)**

- tjeskoba, smetenost
- abnormalno ispupčenje prema van jedne od arterija mozga (intrakranijska aneurizma)
- povišeni kreatinin
- alergijske reakcije
- začepljenje krvnih žila (embolija)
- poremećaji srčanog ritma
- slabljenje srčane funkcije



- slabljenje kardiovaskularne funkcije
- nedostatak kisika
- nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- plućno krvarenje
- otkazivanje pluća
- krv u mokraći (hematurija) i umjereno oštećenje bubrega
- upala mokraćnog mjehura
- nelagoda pri mokrenju i smanjena količina mokraće (dizurija i oligurija)
- povećanje količine dušičnih spojeva u krvi
- katarakta
- slabljenje jetrene funkcije
- moždano krvarenje
- kašalj
- zatvor i nadražen želudac
- crijevna opstrukcija
- puknuće želuca
- promjena mišićnog tonusa
- nedostatak koordinacije mišićnih pokreta
- modrice zbog niskog broja trombocita
- simptomi menopauze
- rak (druga primarna zloćudna bolest)
- abnormalan rad mozga
- muška i ženska neplodnost

#### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)**

- upala i ljuštenje kože (eritrodermička psorijaza)
- delirij, nervoza, halucinacije, uznemirenost
- čir želuca ili crijeva
- upala mišićnog tkiva srca (miokarditis)
- abnormalno stanje srca (kardiomiopatija)

#### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- povišen krvni tlak u arterijama (krvnim žilama) pluća (plućna arterijska hipertenzija)
- teško oštećenje kože (npr. teške lezije, mjehuri itd.) koje može zahvatiti površinu cijeloga tijela te čak biti opasno po život
- oštećenje dijela mozga (tzv. bijele tvari) koje može biti i opasno po život (leukoencefalopatija).

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati lijek TEPADINA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, naljepnici na aluminijskom omotu i vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Vrećicu čuvajte u aluminijskom omotu radi zaštite od aktivacije.

Lijek je stabilan do 48 sati ako se čuva na 2 °C-8 °C, te do 6 sati ako se čuva na 25 °C nakon aktivacije i rekonstitucije.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba upotrijebiti odmah.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što TEPADINA sadrži

- Djelatna tvar je tiotepa.

Jedna vrećica sadrži 400 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

- Drugi sastojci su natrijev klorid i voda za injekcije (vidjeti dio 2 „TEPADINA sadrži natrij“).

### Kako TEPADINA izgleda i sadržaj pakiranja

TEPADINA se isporučuje u vrećici s dva odjeljka koja sadrži 400 mg praška i 400 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije.

Nakon rekonstitucije vrećica sadrži bistru i bezbojnu otopinu za infuziju.

Svaka vrećica zapakirana je u aluminijski omot.

Svaka kutija sadrži 1 vrećicu.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italija

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

Tlf: + 46 8 533 39 500

#### **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 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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

## UPUTE ZA PRIPREMU

### TEPADINA 400 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju tiotepa

Pročitajte ove upute prije pripreme i primjene lijeka TEPADINA.

#### 1. OPIS LIJEKA

Jedna vrećica sadrži 400 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

TEPADINA se mora rekonstituirati prije primjene.

#### 2. DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE

##### Izračunavanje doze lijeka TEPADINA

TEPADINA se primjenjuje u različitim dozama u kombinaciji s drugim kemoterapeutskim lijekovima kod bolesnika prije konvencionalne transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (TKMS) za hematološke bolesti ili solidne tumore.

Potrebno doziranje lijeka TEPADINA kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika ovisi o tipu TKMS (autologne ili alogena) i o bolesti.

Ako je potrebno, prilagodba doze lijeka TEPADINA mora se izvršiti u skladu sa specifičnom primjenom.

U slučaju da je izračunata potrebna doza veća od 400 mg, ali manja od višekratnika te doze, korisnik treba dodati potrebne mg iz bočica s TEPADINA-om pomoću namjenskog *Luer* nastavka vrećice lijeka TEPADINA 400 mg (5. korak Upute za uporabu u uputi o lijeku).

U slučaju da je izračunata doza manja od 400 mg, korisnik treba ukloniti nepotrebne mg potpuno rekonstituirane otopine od 1 mg/mL ili postaviti infuzijsku pumpu s količinom lijeka koja će se primijeniti u mL.

##### Doziranje u odraslih bolesnika

##### *AUTOLOGNA TKMS*

##### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### LIMFOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

##### LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/kg/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **Solidni tumori**

Preporučena doza kod solidnih tumora kreće se u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/danu (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 2 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### RAK DOJKE

Preporučena doza kreće se u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 3 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### RAK JAJNIKA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMOR ZAMETNIH STANICA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### *ALOGENA TKMS*

#### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti kreće se u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/danu (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LIMFOM

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### LEUKEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 2 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## Doziranje u pedijatrijskih bolesnika

### *AUTOLOGNA TKMS*

#### **Solidni tumori**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### **TUMORI CNS-a**

Preporučena doza kreće se u rasponu od 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### *ALOGENA TKMS*

#### **Hematološke bolesti**

Preporučena doza kod hematoloških bolesti kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/danu (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### TALASEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 200 mg/m<sup>2</sup>/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

### ANEMIJA SRPASTIH STANICA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### Aktivacija vrećice i rekonstitucija

TEPADINA 400 mg se mora rekonstituirati s 400 mL natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) otopine za injekcije. Konačna rekonstituirana otopina dobiva se nakon otvaranja uklonjive pregrade vrećice s dva odjeljka i miješanja sadržaja (prašak i otapalo) do potpunog otapanja praška.

Nakon rekonstitucije s otapalom, svaki mL otopine sadrži 1 mg tiotepe.

Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica.

Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite vidljive znakove kvarenja.

#### Primjena

Otopina lijeka TEPADINA za infuziju se mora prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica. Otopine koje sadrže talog potrebno je odbaciti.

Otopina za infuziju se mora primijeniti u bolesnika putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od 0,2 µm. Filtriranje ne mijenja djelotvornost otopine.

TEPADINA se mora aseptički primijeniti putem infuzije u trajanju od 2-4 sata na sobnoj temperaturi (oko 25 °C) i u uobičajenim uvjetima osvjetljenja.

Prije i nakon svake infuzije, isperite trajni kateter s oko 5 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za injekcije.

### **3. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE I DRUGA RUKOVANJA LIJEKOM**

#### Općenito

Moraju se slijediti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova. Svi postupci za prijenos zahtijevaju strogo pridržavanje aseptičkih tehnika, po mogućnosti koristeći sigurnosni kabinet s okomitim laminarnim protokom zraka. Kao i kod drugih citotoksičnih spojeva, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopina lijeka TEPADINA, kako bi se izbjegao slučajni dodir s kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Stoga se preporučuje uporaba rukavica prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, koža se mora odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju temeljito isprati vodom.

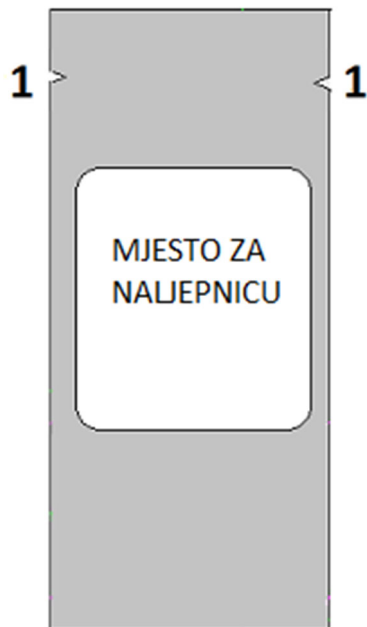
#### Odlaganje

Lijek TEPADINA namijenjen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

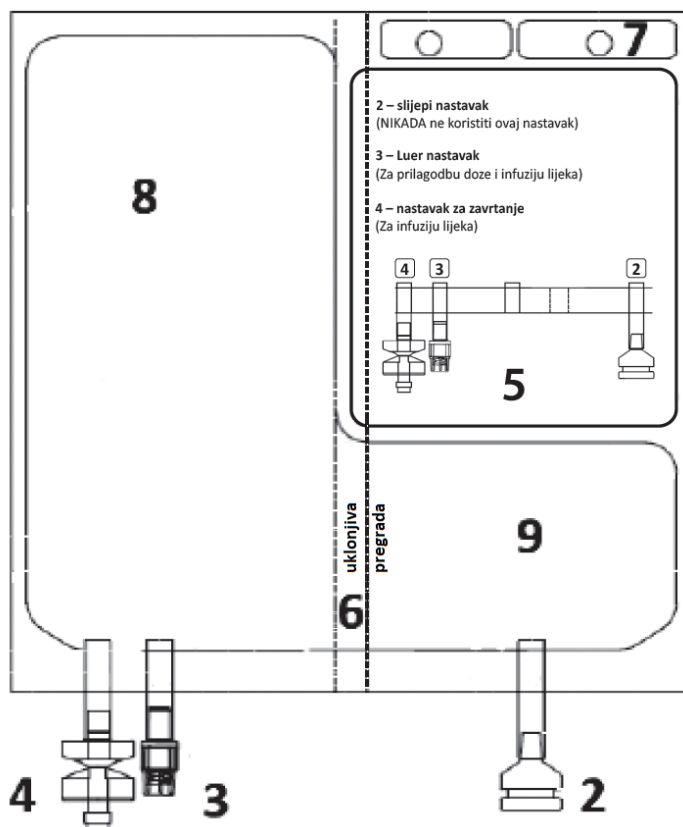
**Slika A**

**1 - Urez na vanjskoj vrećici**



**Slika B**

- 2 – slijepi nastavak (NIKADA ne koristite ovaj nastavak)**
- 3 – Luer nastavak**
- 4 – nastavak za zavrtnje**
- 5 – mjesto za naljepnicu**
- 6 – uklonjiva pregrada (mora biti otvorena za aktivaciju)**
- 7 – rupa (za vješanje vrećice)**
- 8 – odjeljak s otapalom**
- 9 – odjeljak s praškom**





## 1 – UKLONITE VANJSKU VREĆICU

- e) Prije otvaranja, vrećicu stavite na čistu, stabilnu površinu
- f) Poderite kod ureza na vanjskoj vrećici koji se nalaze u blizini nastavaka (**Slika A – točka 1**).
- g) Poderite kraću stranu kako biste došli do unutrašnje vrećice, kako je prikazano na **Slici C**.

**Slika C**



- h) Izvadite fleksibilnu vrećicu s dva odjeljka iz vanjskog aluminijskog pakiranja i razmotajte vrećicu **Slika D**.

**Slika D**

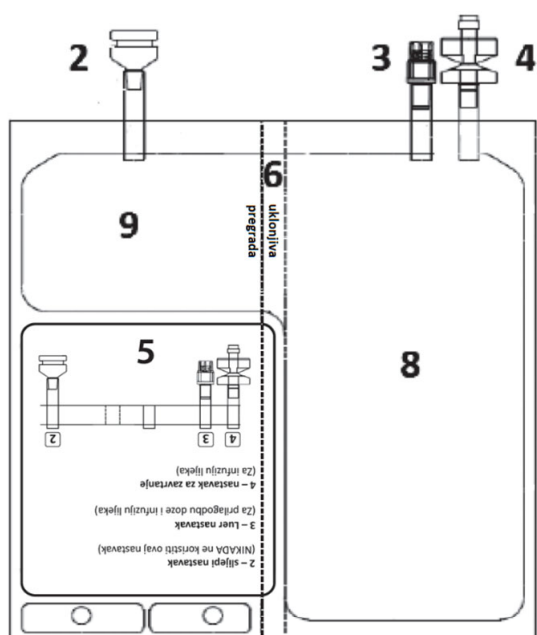


## 2 - PRIJE AKTIVACIJE PREGLEDAJTE VREĆICU.

Stavite vrećicu na čistu, stabilnu površinu tako da je strana s tekstem okrenuta prema gore, a nastavci usmjereni od vas, kako je prikazano na **Slici E**.

Provjerite da nikakva tekućina ili lijek ne cure iz spojnih nastavaka **2, 3, 4** i iz odjeljka **8, 9**. Provjerite cjelovitost uklonjive pregrade **6** te provjerite da nema tekućine u odjeljku **9**.

**Slika E**

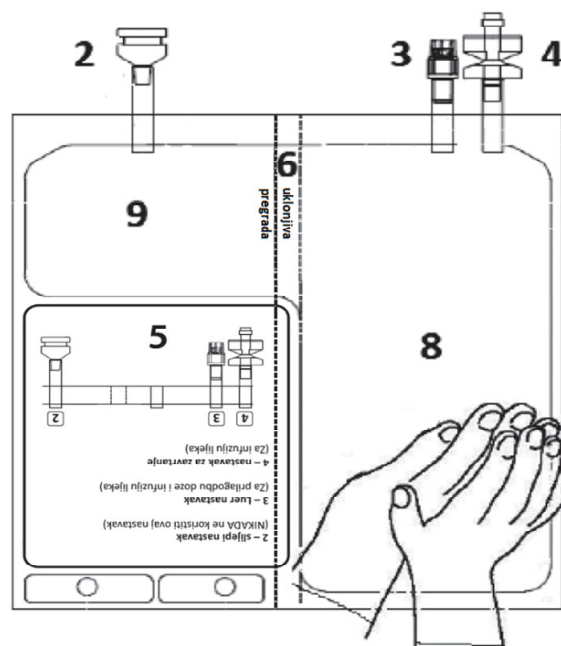


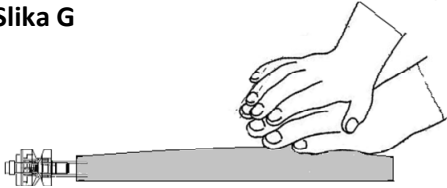
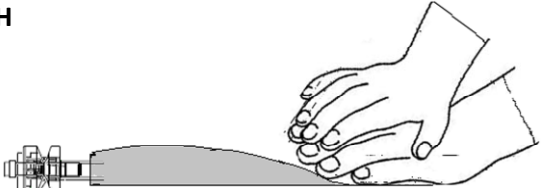
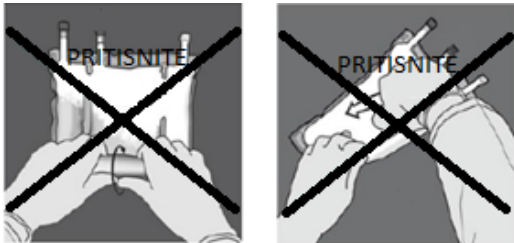

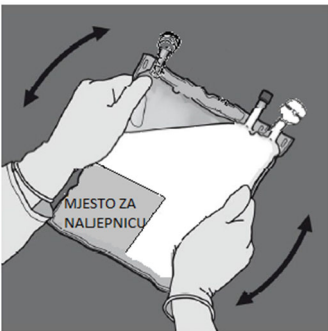
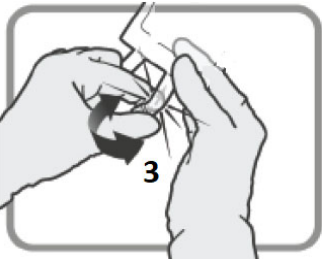
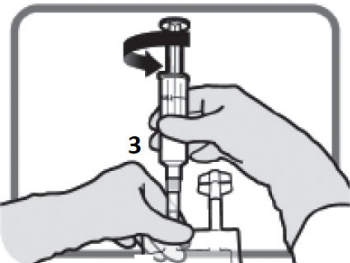
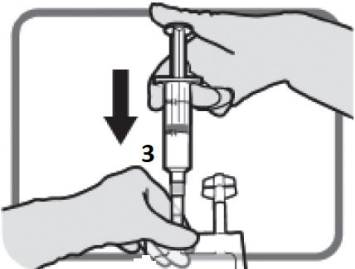
## 3 – AKTIVIRAJTE VREĆICU

Sklopite ruke na donjem dijelu odjeljka **8** (kako je prikazano na **Slici F**).

Čvrsto pritisnite kako biste primijenili jednoličan pritisak sve dok se uklonjiva pregrada **6** u potpunosti ne otvori (može potrajati i do 5 sekundi neprestanog pritiska kako bi uklonjiva pregrada **6** pukla).

**Slika F**

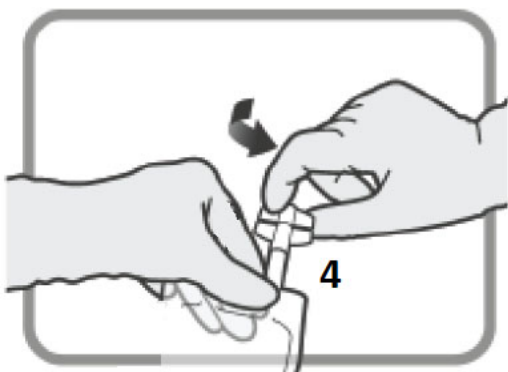


PRIJE AKTIVACIJE VREĆICE	NAKON AKTIVACIJE VREĆICE	
<p>Slika G</p> 	<p>Slika H</p> 	
<p><b>NE gnječite i NE pritišćite prejako</b></p>	<p>Slika I</p> 	
<p><b>4 –PROVJERITE VREĆICU KAKO BISTE POTVRDILI AKTIVACIJU.</b></p>		
<p>Provjerite je li uklonjiva pregrada <b>6</b> sada u potpunosti otvorena. Odjeljci <b>8</b> i <b>9</b> su spojeni.</p> <p>Slika J</p> 	<p>Lagano miješajte dok se prašak u potpunosti ne otopi.</p> <p>Slika K</p> 	
<p><b>5 – PRILAGODBA DOZE - Molimo pogledajte dio 2. „Doziranje i način primjene“ i 3. „Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom“</b></p>		
<p>Ako je potrebno korigirati dozu, pronađite <i>Luer</i> nastavak <b>3</b></p> <p>Uklonite plastičnu kapicu s <i>Luer</i> nastavka.</p> <p>Slika L</p> 	<p>Navijte <i>Luer lock</i> štrcaljku kako je prikazano na Slici M. Za spajanje na nastavak <b>3</b> nemojte upotrebljavati neprikladne štrcaljke koje nemaju <i>Luer lock</i>.</p> <p>Slika M</p>  <p>Provjerite je li spoj potpun i učvršćen.</p>	<p>Provedite prilagodbu doze kako je navedeno u dijelovima <b>2</b> i <b>3</b></p> <p>Slika N</p>  <p>Nakon što ste završili, odvijte štrcaljku.</p> <p>Prije nego nastavite s pripremom infuzije vratite plastičnu kapicu na <i>Luer</i> nastavak <b>3</b></p>

**6 – SPAJANJE – Set za infuziju može se spojiti na vrećicu putem svog Luer priključka ili putem svog šiljastog priključka.**

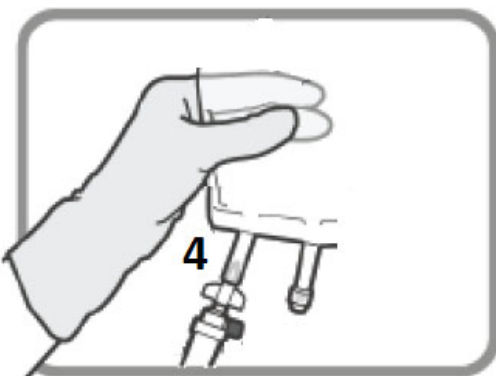
**OPCIJA A – SPAJANJE ŠILJASTIM PRIKLJUČKOM**

Za set za infuziju koji ima šiljasti priključak, pronađite nastavak za zavrtnje **4**. Prije umetanja šiljka seta za infuziju, odvrnite plastičnu kapicu nastavka.



Slika O

Umetnite šiljasti priključak seta za infuziju.

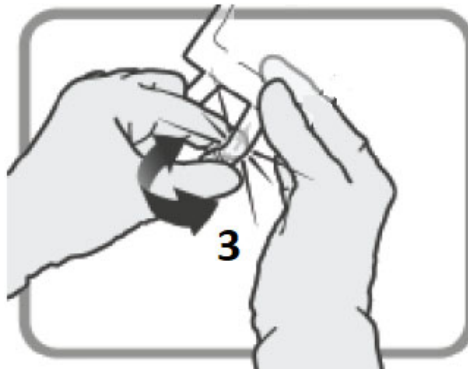


Slika P

**OPCIJA B – SPAJANJE LUER PRIKLJUČKOM**

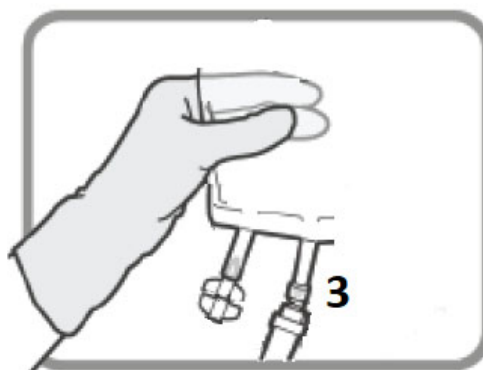
Za set za infuziju koji ima Luer priključak, odaberite Luer nastavak s kapicom **3**.

Prije spajanja Luer priključka seta za infuziju, skinite plastičnu kapicu Luer nastavka **3**.



Slika Q

Umetnite Luer priključak seta za infuziju



Slika R

Provjerite je li spoj potpun i učvršćen.

**7 – OBJESITE VREĆICU**

Objesite vrećicu kroz rupu **7**.

Slika S

