

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
15 mg tiotepát tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.  
1,5 ml injekciókhoz való vízzel való feloldását követően az oldat milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml)

TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
100 mg tiotepát tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.  
10 ml injekciókhoz való vízzel való feloldását követően az oldat milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.  
Fehér, kristályos por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A TEPADINA, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva az alábbiakra javallott:

- egésztest-besugárzással (total body irradiation, TBI) vagy anélkül, allogén vagy autológ haematopoeticus-össejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően kondicionáló kezelésként, hematológiai betegségekben szenvedő felnőttek, serdülők és gyermekek számára;
- szolid tumorok kezelésére felnőtt, serdülő- és gyermekkorú betegek számára, amennyiben a HPCT-vel támogatott nagy dózisú kemoterápia alkalmas a szolid tumor kezelésére.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A TEPADINA alkalmazását a haematopoeticus-össejt-transzplanciót megelőző kondicionáló kezelésben jártas orvosnak kell felügyelnie.

#### Adagolás

A TEPADINA-t eltérő dózisokban – a hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél – a HPCT-t megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

A TEPADINA adagolása – felnőtt, serdülő és gyermekkorú betegek vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

## Felnőttek

### AUTOLÓG HPCT

#### *Hematológiai kórképek*

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

#### LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

#### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

#### *Szolid tumorok*

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 2, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

#### EMLŐDAGANAT

Az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 3, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

#### PETEFÉSZEK-DAGANAT

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup> (6,76 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 500 mg/m<sup>2</sup>-t (13,51 mg/ttkg).

#### CSÍRASEJTUMOROK

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva

azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

### *ALLOGÉN HPCT*

#### *Hematológiai kórképek*

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m<sup>2</sup>-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 555 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

#### **LYMPHOMA**

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

#### **MYELOMA MULTIPLEX**

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 185 mg/m<sup>2</sup>-t (5 mg/ttkg).

#### **LEUKAEMIA**

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m<sup>2</sup>-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 555 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

#### **THALASSAEMIA**

Az ajánlott dózis napi 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### *Gyermekek és serdülők*

### *AUTOLÓG HPCT*

#### *Szolid tumorok*

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (6 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m<sup>2</sup>-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 1050 mg/m<sup>2</sup>-t (42 mg/ttkg).

#### **KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK**

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup>-től (10 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m<sup>2</sup>-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 1 050 mg/m<sup>2</sup>-t (42 mg/ttkg).

### **ALLOGÉN HPCT**

#### *Hematológiai kórképek*

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás

gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 375 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

#### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 250 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

#### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 200 mg/m<sup>2</sup>-től (8 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 250 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

#### REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 375 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

#### GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 250 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

#### SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 250 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a tiotepa és metabolitjai kis mértékben választódnak ki a vizeletbe, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem javasolt. Ajánlott azonban a gyógyszer elővigyázatos alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik már a kezelés megkezdése előtt májkárosodásban szenvednek, különösen azoknál, akiknél ez súlyos fokú. Átmeneti májfunkciós eltérések esetén dózismódosítás nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### *Idősek*

A tiotepa alkalmazását idős betegek vonatkozásában célzottan nem vizsgálták. A klinikai vizsgálatokban azonban a 65 év feletti betegek egy része azonos kumulatív dózist kapott, mint a többi beteg. A dózis módosítását nem tartották szükségesnek.

### Az alkalmazás módja

A TEPADINA-t szakképzett egészségügyi dolgozónak kell beadnia centrális vénás kanülön keresztül, 2-4 órán át tartó infúzióban.

Az injekciós üveg tartalmát a TEPADINA 15 mg esetében 1,5 ml, míg a TEPADINA 100 mg esetében 10 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

A feloldott teljes mennyiséget a beadás előtt 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatban kell tovább hígítani (amennyiben a dózis nagyobb, mint 500 mg, akkor 1000 ml-ben). Gyermekek esetén, ha a dózis kisebb, mint 250 mg, akkor annyi 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot kell használni, hogy a TEPADINA végkoncentrációja 0,5 és 1,0 mg/ml között legyen. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és továbbhígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa-oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni (lásd 6.6 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

Együttes alkalmazása sárgaláz elleni, valamint élő vírust, illetve baktériumokat tartalmazó vakcinákkal (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az ajánlott adagban és gyakorisággal alkalmazott tiotepa-kezelés következményeként az összes betegnél erőteljes myelosuppressio alakul ki. Súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármilyen kombinációja kialakulhat. A kezelés alatt, valamint az értékek rendeződéséig gyakran kell teljes vérképet készíteni, beleértve a differenciált fehérvérsejtszám és thrombocytaszám meghatározását. Orvosilag indokolt esetben thrombocyta-szuspenziót vagy vértranszfúziót kell adni, illetve növekedési faktorokat, mint például a granulocyta-kolónia-stimuláló faktort (G-CSF) kell alkalmazni. A tiotepával történő kezelés alatt és a transzplantációt követően legalább 30 napon keresztül javasolt a fehérvérsejt- és thrombocytaszám naponkénti ellenőrzése.

A neutropeniás időszak alatt a fertőzések megelőzése és kezelése céljából mérlegelendő (bakteriális, gombás, virális) fertőzés elleni szerek profilaktikus vagy empirikus használata.

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatossággal kell eljárni azoknál a betegeknél, akik már a kezelés megkezdése előtt májkárosodásban szenvednek, különösen azoknál, akiknél ez súlyos fokú. Ezen betegek kezelésekor a hepatotoxicitás korai felismerése érdekében javasolt a szérumtranszamináz, alkalikus foszfatáz és bilirubinszint transzplantációt követő rendszeres megfigyelése.

Azok a betegek, akik előzetes sugárterápiában, három vagy ennél több kemoterápiás ciklusban, vagy előzetes őssejt-transzplantációban részesültek, fokozottabban lehetnek kitéve a hepatikus veno-okkluzív betegség kockázatának (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében szívbetegség szerepel, és a tiotepát kapó betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a szív működést.

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében vesebetegség szerepel, és a veseműködés időszakos ellenőrzése mérlegelendő a tiotepával történő kezelés során.

A tiotepa pulmonalis toxicitást indukálhat, amely fokozhatja más citotoxikus anyagok (buszulfán, fludarabin és ciklofoszfamid) hatását (lásd 4.8 pont).

Korábbi agyi, vagy craniospinalis besugárzás hozzájárulhat súlyos toxikus reakciók (pl. encephalopathia) kialakulásához.

A betegeket fel kell világosítani, hogy a tiotepa, mint ismert humán karcinogén, növeli a szekunder rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát.

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinával (kivéve a sárgaláz elleni vakcina), fenitoinnal és foszfenitoinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd a 4.5 pontot).

A tiotepát tilos ciklofoszfamiddal együtt adni, ha mindkét gyógyszer ugyanabban a kondicionáló kezelésben szerepel. A TEPADINA-t bármiféle ciklofoszfamid-infúziót követően szabad csak beadni (lásd a 4.5 pontot).

A tiotepa és a CYP2B6- vagy CYP3A4-gátlók együttes alkalmazása során a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.5 pont).

Mint a legtöbb alkilező szer, a tiotepa is káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérhetnek spermium-krioprezervációt, valamint a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem szabad gyermeket nemzeniük (lásd 4.6 pont).

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

##### Specifikus interakciók a tiotepával

Élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak el kell telnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

Úgy tűnik, hogy a tiotepa a CYP2B6 és a CYP3A4 enzimeken keresztül metabolizálódik. Együttes adása CYP2B6-gátlókkal (például klopido-rel és tiklopidin) vagy CYP3A4-gátlókkal (például azol típusú gombaellenes szerek, makrolidok, mint pl. az eritromicin, a klaritromicin, a telitromicin és a proteáz-inhibitorok) növelheti a tiotepa plazmakoncentrációját, és potenciálisan csökkentheti a TEPA aktív metabolit szintjét. Együttes adása citokróm P450-induktorokkal (mint pl. rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál) növelheti a tiotepa metabolizmusának mértékét, ami az aktív metabolit emelkedett plazmakoncentrációjához vezet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni.

A tiotepa gyenge gátlója a CYP2B6-nak, ezáltal potenciálisan növelheti a CYP2B6 által metabolizált szubsztrátok, mint az ifoszfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz és ciklofoszfamid plazmakoncentrációját. A CYP2B6 katalizálja a ciklofoszfamid aktív formájává, 4-hidroxiciklofoszfamiddá (4-OHCP) való metabolikus átalakulását, így a tiotepával történő együttes adása az aktív 4-OHCP koncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit figyelemmel kell kísérni.

##### Együttes alkalmazása ellenjavallt a következőkkel

Sárgaláz elleni vakcina: fatális, generalizált, vakcina okozta oltási betegség kockázata.

Általánosságban, élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak kell eltelnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

##### Együttes alkalmazása nem javasolt a következőkkel

Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz elleni vakcinát): szisztémás, esetlegesen fatális betegség kockázata. A kockázat nagyobb azoknál a betegeknél, akik alapbetegségük következtében már immunszuppresszáltak.

Amikor csak lehetséges, inaktivált vírust tartalmazó vakcina alkalmazása ajánlott (poliomyelitis).

Fenitoin: rohamok exacerbációjának kockázata a fenitoin emésztőrendszerből történő felszívódásának csökkenése miatt, amit a citotoxikus gyógyszerek okoznak, vagy a toxicitás fokozódásának kockázata és a citotoxikus gyógyszerek hatásosságának csökkenése a fenitoin okozta megnövekedett hepatikus metabolizmus következtében.

##### Együttes alkalmazása mérlegelendő a következőkkel

Ciklosporin, takrolimusz: lymphoproliferatio kockázatával járó excesszív immunoszuppresszió.

Az alkilező kemoterápiás szerek, beleértve a tiotepát, 35%-70%-ban gátolják a plazma-pseudeokolinészterázokat. A szukcinil-kolin hatása 5-15 perccel elhúzódhat.

A tiotepát tilos ciklofoszfamiddal együtt adni, ha mindkét gyógyszer ugyanabban a kondicionáló kezelésben szerepel. A TEPADINA-t bármiféle ciklofoszfamid-infúziót követően szabad csak beadni.

A tiotepa együttes adása más mieloszuppresszív vagy mielotoxikus szerekkel (azaz ciklofoszfamid, melfalán, buszulfán, fludarabin, treoszulfán) fokozhatja a hematológiai mellékhatások kialakulásának kockázatát e gyógyszerek toxicitási profiljának átfedése miatt.

#### Minden citotoxikus anyagra jellemző interakció

A rosszindulatú daganatok esetén megnövekedett thromboticus kockázat miatt gyakori az antikoaguláns kezelés alkalmazása. Mivel rosszindulatú daganatok esetén magas a koagulációs státusz intra-individuális variabilitása, valamint potenciális interakció lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, amennyiben a beteg orális antikoagulánsokkal való kezelése mellett döntenek, szükség van az INR- (International Normalised Ratio) monitorozás gyakoriságának fokozására.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni. Férfi betegeknek a kezelés ideje alatt és a kezelés befejeződése után egy évig nem szabad gyermeket nemzeniük (lásd 5.3 pont).

##### Terhesség

A tiotepa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tiotepa, mint a legtöbb alkilező szer, embryofoetális letalitást és teratogenitást okoz (lásd 5.3 pont). Következésképpen a tiotepa alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a tiotepa kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Farmakológiai tulajdonságai és az anyatejjel táplált újszülött gyermekekre / csecsemőre gyakorolt potenciális toxicitása miatt a tiotepával történő kezelés alatt a szoptatás ellenjavallt.

##### Termékenység

Mint a legtöbb alkilező szer, a tiotepa káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. Férfi betegek számára a kezelés megkezdése előtt spermium-krioprezerváció javasolt (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A TEPADINA nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A tiotepa alkalmazása mellett jelentkező mellékhatások, mint például a szédülés, fejfájás és homályos látás, befolyásolhatják ezeket a képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A tiotepa biztonságosságát klinikai vizsgálatokból származó publikált adatokban említett nemkívánatos események értékelésén keresztül vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban összesen 6588 felnőtt és 902 gyermekbeteg kapott tiotepát kondicionáló kezelés részeként, haemopoeticus-össejt-transzplantációt megelőzően.

A hematológiai, hepatikus és respiratorikus rendszert érintő súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és transzplantációs folyamat várható következményeinek tekintették. Ide tartoznak a



fertőzések és a graft versus host betegség (Graft versus host disease, GvHD), amelyek ha nem is közvetlenül, de fő okai voltak a morbiditásnak és a mortalitásnak, különösen allogén HPCT során. A különböző, tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezelésekben leggyakrabban jelentkező mellékhatások a fertőzések, a cytopenia, az akut GvHD és a krónikus GvHD, a gastrointestinalis zavarok, a haemorrhagiás cystitis, és a nyálkahártya-gyulladás.

### *Leukoencephalopathia*

A tiotepa alkalmazását követően leukoencephalopathia eseteit figyelték meg korábban többféle kemoterápiával, köztük metotrexáttal és sugárkezeléssel kezelt felnőtt, serdülő- és gyermekkorú betegeknél. Az esetek egy része halállal végződött.

### Mellékhatások táblázatos összefoglalása

#### Felnőttek

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel, és melyek egy izolált esetnél gyakrabban fordultak elő felnőtt betegeknél, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis		Toxikus sokk szindróma	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Leukopenia Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség	Túlérzékenység		
Endokrin betegségek és tünetek		Hypopituitarismus		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Étvágycsökkenés Hyperglykaemia			
Pszichiátriai kórképek	Zavart állapot A mentális státusz változása	Szorongás	Delirium Idegesség Hallucináció Agitáció	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás Homályos látás Encephalopathia Konvulzió Paraesthesia	Intracranialis aneurisma Extrapyramidalis zavar Kognitív zavar Haemorrhagia cerebri		Leukoencephalopathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis	Cataracta		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás Ototoxicitás Tinnitus			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Arrhythmia	Tachycardia Szívelégtelenség	Cardiomyopathia Myocarditis	
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema Hypertensio	Haemorrhagia Embolia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Idiopathias pneumonia szindróma Epistaxis	Pulmonalis oedema Köhögés Pneumonitis	Hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Oesophagitis Hányás Diarrhoea Dyspepsia Hasi fájdalom Enteritis Colitis	Constipatio Gastrointestinalis perforáció Ileus	Gastrointestinalis fekély	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatikus veno-okkluzív betegség Hepatomegalia Sárgaság			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Pruritus Alopecia	Erythema	Pigmentációs zavar Erythrodermás psoriasis	Súlyos, toxicus bőrreakciók, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxicus epidermalis necrolysis eseteit is

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Myalgia Arthralgia			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haemorrhagiás cystitis	Dysuria Oliguria Vesekárosodás Cystitis Haematuria		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Azoospermia Amenorrhoea Vaginalis haemorrhagia	Menopauza tünetei Női infertilitás Férfi infertilitás		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Asthenia Hidegrázás Generalizált oedema Gyulladás az infúzió helyén Fájdalom az infúzió helyén Nyálkahártyagyulladás	Többszervi elégtelenség Fájdalom		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredménye	Testtömeg-növekedés A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzaminázszint A vér emelkedett amilázszintje	A vér emelkedett kreatininszintje A vér emelkedett karbamidszintje Emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint A vér emelkedett alkalikusfoszfátáz-szintje Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint		

### Gyermekek és serdülők

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel és melyek egy izolált esetben gyakrabban fordultak elő serdülő és gyermekkorú betegeknek, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis	Thrombocytopeniás purpura	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség		
Endokrin betegségek és tünetek	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypothyreosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Hyperglykaemia		
Pszichiátriai kórképek	A mentális státusz változása	Az általános egészségügyi állapot következtében fellépő mentális zavar	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Encephalopathia Konvulzió Haemorrhagia cerebri Memóriazavar Paresis	Ataxia	Leukoencephalopathia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Hallászavar		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívmegállás	Cardiovascularis elégtelenség Szívégtelenség	
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Hypertensio	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pneumonitis	Idiopathiás pneumonia szindróma Tüdővérzés Pulmonalis oedema Epistaxis Hypoxia Légzésleállás	Pulmonális artériás hipertónia

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Hányás Diarrhoea Hasi fájdalom	Enteritis Bélelzáródás	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatikus veno- okkluzív betegség	Májkárosodás	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Erythema Hámlás Pigmentációs zavar		Súlyos, toxicus bőrreakciók, beleértve a Stevens– Johnson- szindrómát és a toxicus epidermalis necrolysis eseteit is
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	A növekedés visszamaradása		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Húgyhólyagbeteg- ségek	Veseelégtelenség Haemorrhagiás cystitis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Nyálkahártya- gyulladás Fájdalom Többszervi elégtelenség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredménye	A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzaminázszint A vér emelkedett kreatininszintje Emelkedett glutamát- oxálacetát- transzamináz-szint Emelkedett glutamát-piruvát- transzamináz-szint	A vér emelkedett karbamidszintje A vér kóros elektrolitszintje A prothrombinidő magnövekedett aránya	

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

A tiotepa túlادagolásával kapcsolatban nincs tapasztalat. A túlادagolás esetén várható legfontosabb mellékhatások a myeloablatio és a pancytopenia.

A tiotepának nincs ismert antidotuma.

A hematológiai státuszt szorosan figyelemmel kell kísérni, és ha orvosilag indokolt, határozott támogató intézkedéseket kell hozni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek, alkilező szerek, ATC kód: L01AC01

#### Hatásmechanizmus

A tiotepa egy polifunkcionális citotoxikus szer, amely kémiaileg és farmakológiailag a mustárnitrogénnel rokon vegyület. A tiotepa radiomimetikus hatása feltételezhetően az etilén-imin-gyökök felszabadulása során jelentkezik, amely, úgy, mint a sugárterápia során, felszakítja a DNS kötéseit, például az N-7-guanin alkilezésével, a purinbázis és a cukor közötti kötés feltörésével és az alkilált guanin felszabadításával.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kondicionáló kezelésnek citoredukciót, és ideális esetben a betegség eradikációját kell kiváltania. A tiotepa dózislimitáló toxikus hatása a csontvelő-abláció, ami lehetővé teszi, hogy az autológ HPCT adásával jelentős dóziseszkálációt lehessen elérni. Allogén HPCT esetén a kondicionáló kezelésnek kellő mértékben immunzuppresszív és myeloablatív hatásúnak kell lennie ahhoz, hogy megakadályozza a graft szervezet általi kilökődését. Erős myeloablatív tulajdonságainak köszönhetően, a tiotepa fokozza a recipiens immunzuppresszióját és myeloablatióját, erősítve ezzel a sejtmegetapadást, ami kompenzálja a GvHD-hez kapcsolódó GvL-hatások kiesését. Alkilező szerként a tiotepa gátolja legerőteljesebben az *in vitro* tumorsejt-növekedést, a gyógyszerkoncentráció legkisebb mértékű növekedése mellett. Mivel a tiotepa a myelotoxikus dózis feletti dóziseszkáláció ellenére sem okoz extramedulláris toxicitást, ezért évtizedek óta alkalmazzák más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva autológ és allogén HPCT előtt.

Az alábbiakban egy összefoglaló található a tiotepa hatásosságát alátámasztó, közzétett klinikai vizsgálatok eredményeiről.

#### Autológ HPCT

##### Hematológiai kórképek

*Sejtmegetapadás (engraftment)*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnek bizonyultak.

*Betegségmentes túlélés (disease free survival, DFS)*: a becsült 5 éves túlélés 43%, ami megerősíti, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT hatékony terápiás stratégia hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

*Relapszus*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél, a jelentések szerint, az 1 éven túli relapszusráta 60% vagy ennél alacsonyabb volt, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintettek a hatásosság bizonyítása szempontjából. A vizsgált kondicionáló kezelések némelyikénél 60%-nál alacsonyabb relapszusrátáról is beszámoltak 5 év után.

*Teljes túlélés (overall survival, OS)*: Az OS értéke 22-63 hónapos utánkövetés esetén 29% és 87% közötti volt.

*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (regimen related mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (transplant related mortality, TRM)*: 2,5% és 29% közötti RRM-értékekről számoltak be. A TRM-értékek 0% és 21% közöttiek 1 év után, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

##### Szolid tumorok

*Sejtmegetapadás*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnek bizonyultak.

*Betegségmentes túlélés (DFS)*: Az 1 évnél hosszabb utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT hatékony választás szolid tumoros betegek kezelésében.

*Relapszus*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél, a jelentések szerint, az 1 éven

túli relapszusráta 60% vagy ennél alacsonyabb volt, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintettek a hatásosság bizonyítása szempontjából. Néhány esetben 35%-os, illetve 45%-os relapszusrátáról számoltak be 5, illetve 6 év után.

*Teljes túlélés (OS):* Az OS értéke 11,7–87 hónapos utánkövetés esetén 30% és 87% közötti volt.  
*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* 0% és 2% közötti RRM-értékekről számoltak be. A TRM-értékek 0% és 7,4% közöttiek, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát szolid tumoros felnőttek esetén.

## Allogén HPCT

### Hematológiai kórképek

*Sejtmegtapadás:* Az összes leírt kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás a megítélések szerint a várt időben megtörtént (92%-100%). Következésképpen elmondható, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívák.

*GvHD (graft versus host betegség):* a vizsgált kondicionáló kezelések mindegyikénél az akut III-IV-es stádiumú GvHD alacsony incidenciájú (4%-24%).

*Betegségmentes túlélés (DFS):* Az 1-5 éves utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

*Relapszus:* A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszusráta 40%-nál alacsonyabb volt (amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintettek a hatásosság bizonyítása szempontjából). Néhány esetben 40%-nál alacsonyabb relapszusrátáról is beszámoltak 5, illetve 10 év után.

*Teljes túlélés (OS):* Az OS értéke 31% és 81% közötti volt 7,3-120 hónapos utánkövetés esetén.  
*Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* alacsony értékekről számoltak be, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

### *Gyermekek és serdülők*

## Autológ HPCT

### Szolid tumorok

*Sejtmegtapadás:* Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelési protokollnál a sejtmegtapadás megtörtént.

*Betegségmentes túlélés (DFS):* a leírt vizsgálatokban a 36-57 hónapos utánkövetés során a DFS 46% és 70% közötti volt. Figyelembe véve, hogy a betegek magas rizikójú szolid tumorokban szenvedtek, a DFS-eredmények megerősítik, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT biztonságos szolid tumoros gyermekeknél.

*Relapszus:* Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésben a relapszusráta 12-57 hónap után 33% és 57% közötti volt. Figyelembe véve, hogy a betegek mindegyike recidív vagy rossz prognózisú szolid tumorokban szenved, ezek a ráták alátámasztják a tiotepa alapú kondicionáló kezelések hatásosságát.

*Teljes túlélés (OS):* Az OS értéke 12,3-99,6 hónapos utánkövetés esetén 17% és 84% közötti volt.  
*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* 0% és 26,7% közötti RRM-értékekről számoltak be. A TRM-értékek 0% és 18% közöttiek voltak, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát szolid tumoros gyermekeknél.

## Allogén HPCT

### Hematológiai kórképek

*Sejtmegtapadás:* Az összes vizsgált, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás 96%-100%-os sikerrel megtörtént. A hematológiai paraméterek a várt időre rendeződtek.

*Betegségmentes túlélés (DFS):* Az 1 évnél hosszabb utánkövetés során 40-75%-os arányokról

számoltak be. A DSF-eredmények megerősítik, hogy az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő serdülők és gyermekek kezelésében.

*Relapszus:* Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelési protokoll esetén a relapszusráta 15%–44% volt. Ezen adatok a hematológiai kórképek mindegyikénél alátámasztják a tiotepán alapuló kondicionáló kezelési protokollok hatásosságát.

*Teljes túlélés (OS):* Az OS értéke 9,4-121 hónapos utánkövetés esetén 50% és 100% közötti volt.

*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* 0% és 2,5% közötti RRM-értékekről számoltak be. A TRM-értékek 0% és 30% közöttiek voltak, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő serdülőknél és gyermekeknél.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A tiotepa felszívódása a gastrointestinalis traktusból nem megbízható, savas közegben mutatott instabilitása miatt nem alkalmas szájon át történő alkalmazásra.

### Eloszlás

A tiotepa egy erősen lipofil vegyület. Intravénás beadását követően a hatóanyag plazmakoncentrációja egy két kompartmentes modellel írható le, gyors eloszlási szakasszal. A tiotepa eloszlási térfogata nagy, 40,8 l/m<sup>2</sup> és 75 l/m<sup>2</sup> közötti értékekről számoltak be, ami a test teljes vízterében való eloszlását jelzi. A tiotepa látszólagos eloszlási térfogata függetlennek tűnik a beadott dózis mennyiségétől. A fehérjékhez nem kötődő frakció a plazmában 70-90%; gamma-globulinhoz jelentéktelen mértékben, albuminhoz minimálisan kötődik (10-30%).

Intravénás beadását követően a liquor gyógyszerexpozíciója közel azonos a plazmáéval; a tiotepa liquorban mért AUC-értékének a plazmában mért értékhez viszonyított átlagos aránya 0,93. A tiotepa első leírt aktív metabolitjának, a TEPA-nak, a liquorban és plazmában mért koncentrációja meghaladja az alapvegyület koncentrációját.

### Biotranszformáció

A tiotepa gyors és nagymértékű hepatikus metabolizmuson megy át, és metabolitjai a beadást követően 1 órán belül kimutathatóak a vizeletben. A metabolitok aktív alkilező szerek, de szerepük a tiotepa daganatellenes hatásában tisztázásra szorul. A tiotepa oxidatív deszulfurizáción megy át a citokróm P450 CYP2B és CYP3A izoenzimsaládok segítségével, amelynek során a fő és aktív metabolit, a TEPA (trietilén-foszforamid) képződik. A tiotepa és azonosított metabolitjai az alkilező hatás 54-100%-áért felelősek, jelezve más alkilező metabolitok jelenlétét. A GSH-konjugátumok N-acetilcisztein-konjugátummá alakulása során GSH, ciszteinil-glicin és ciszteinkonjugátumok keletkeznek. Ezek a metabolitok nem találhatóak meg a vizeletben, és amennyiben keletkeznek, valószínűleg az epe választja ki őket, vagy köztes metabolitként gyorsan tiotepa-merkapturáttá alakulnak.

### Elimináció

A tiotepa teljes clearance-értéke a 11,4–23,2 l/óra/m<sup>2</sup> tartományba esett. Az eliminációs felezési idő 1,5 és 4,1 óra között változott. Az azonosított metabolitok, a TEPA, a monoklór-tepa és a tiotepa-merkapturát mind kiválasztódnak a vizelettel. A tiotepa 6 óra, a TEPA pedig 8 óra elteltével szinte teljesen kiválasztódik a vizelettel. A tiotepa és metabolitjainak vizeletből történő visszanyerése átlagosan 0,5% az alapvegyület és a monoklór-tepa esetén, illetve 11% a TEPA és a tiotepa-merkapturát esetén.

### Linearitás/nonlinearitás

Nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy magas dózisu tiotepa alkalmazása esetén a metabolikus-clearance-mechanizmusok telítődjenek.



## Különleges betegcsoportok

### *Gyermekek*

A nagy dózisú tiotepa farmakokinetikája 2-12 éves gyermekeknél nem mutat különbséget attól a hatástól, amit 75 mg/m<sup>2</sup> dózist kapó gyermekeknél vagy hasonló dózist kapó felnőtteknél tapasztaltak.

### *Vesekárosodás*

A vesekárosodás hatásait a tiotepa eliminációjára még nem értékelték.

### *Májkárosodás*

A májkárosodás hatásait a tiotepa metabolizmusára és eliminációjára még nem értékelték.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Nem végeztek konvencionális akut és ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokat.

Kimutatták a tiotepáról, hogy *in vitro* és *in vivo* genotoxikus, egereknél és patkányoknál pedig karcinogén hatású.

A tiotepa károsítja a termékenységet és gátolja a spermatogenezist hím egerekben, illetve a petefészekműködést nőstény egerekben. Teratogénnek bizonyult egereknél és patkányoknál, illetve magzatelhalást okozott nyulaknál. Ezeket a hatásokat az embereknél alkalmazottnál alacsonyabb dózisoknál figyelték meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Segédanyagokat nem tartalmaz.

### **6.2 Inkompatibilitások**

A TEPADINA savas közegben nem stabil.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Felbontatlan injekciós üveg

2 év.

#### Feloldást követően

Feloldást követően, 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén, kémiai és fizikai stabilitása bizonyítottan 8 óra.

#### Hígítást követően

Hígítást követően, 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén, kémiai és fizikai stabilitása bizonyítottan 24 óra, 25 °C-on történő tárolás esetén pedig 4 óra.

A készítményt mikrobiológiai okok miatt a hígítás után azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor az elkészített gyógyszer tárolási idejéért és körülményeiért a felhasználó felel, de az normál körülmények között a fentebb említett időnél nem lehet hosszabb, amennyiben a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

#### Felbontatlan injekciós üveg

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

### Feloldást és hígítást követően

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

### TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

15 mg tiotepát tartalmazó, I-es típusú, átlátszó, (klórbutil) gumidugóval ellátott injekciós üveg.  
Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

### TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

100 mg tiotepát tartalmazó, I-es típusú, átlátszó, (butil) gumidugóval ellátott injekciós üveg.  
Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

### A TEPADINA elkészítése

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az infúzió elkészítésének minden lépésénél szigorúan be kell tartani az aseptikus technikát, lehetőség szerint vertikális áramlású lamináris biztonsági fülke alkalmazásával. Mint más citotoxikus szer esetében, a TEPADINA-oldat kezelése és elkészítése során is elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa-oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

### A 15 mg-os TEPADINA feloldása

A TEPADINA-t 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

Tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívjon fel 1,5 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az injekciós üvegbe.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, majd az injekciós üveget kézben tartva és fel-le forgatva, tartalmát keverje össze.

Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni. Az összekevert oldatok alkalmanként opálossá válhatnak; ennek ellenére ezeket az oldatokat be lehet adni.

### A 100 mg-os TEPADINA feloldása

A TEPADINA-t 10 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

Tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívjon fel 10 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az injekciós üvegbe.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, majd az injekciós üveget kézben tartva és fel-le forgatva, tartalmát keverje össze.

Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni. Az összekevert oldatok alkalmanként opálossá válhatnak; ennek ellenére ezeket az oldatokat be lehet adni.

### További hígítás az infúziós zsákban

Az elkészített oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldattal tovább kell hígítani (amennyiben a dózis nagyobb, mint 500 mg, akkor 1 000 ml-rel), illetve annyi 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot kell használni, hogy a TEPADINA végkoncentrációja 0,5 és 1,0 mg/ml között legyen.

### Alkalmazás

A TEPADINA infúziós oldatot a beadás előtt vizsgálja meg szemrevételezéssel. A precipitátumot tartalmazó oldatot ki kell dobni.

Minden infúzió előtt és után a tartósan behelyezett kanült át kell öblíteni körülbelül 5 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid-oldattal.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2 µm-es filterrel felszerelt infúziós szerelékkel kell használni. A szűrés nem módosítja az oldat hatását.

#### Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Olaszország

Tel: +39-02 40700445

adienne@adienne.com

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/622/001

EU/1/10/622/002

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 17.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPADINA 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz  
TEPADINA 400 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

TEPADINA 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz  
200 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel való feloldást követően a keletkezett oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

### Ismert hatású segédanyag

Az elkészített oldat 709 mg (30,8 mmol) nátriumot tartalmaz zsákonként.

TEPADINA 400 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz  
400 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel való feloldást követően a keletkezett oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

### Ismert hatású segédanyag

Az elkészített oldat 1418 mg (61,6 mmol) nátriumot tartalmaz zsákonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos infúzióhoz.

Por: fehér színű por.

Oldószer: látható részecskéktől alapvetően mentes, tiszta oldat; pH = 4,5-7,0.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A TEPADINA, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva az alábbiakra javallt:

- egésztest-besugárzással (total body irradiation, TBI) vagy anélkül, allogén vagy autológ haematopoeticus-össejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően kondicionáló kezelésként, hematológiai betegségekben szenvedő felnőttek, serdülők és gyermekek számára;
- szolid tumorok kezelésére felnőtt, serdülő és gyermekkorú betegek számára, amennyiben a HPCT-vel támogatott nagy dózisú kemoterápia alkalmas a szolid tumor kezelésére.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A TEPADINA alkalmazását a haematopoeticus-össejt-transzplanciót megelőző kondicionáló kezelésben jártas orvosnak kell felügyelnie.

#### Adagolás

A TEPADINA-t eltérő dózisokban – a hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél – a HPCT-t megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

A TEPADINA adagolása – felnőtt, serdülő és gyermekkorú betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

### Felnőttek

#### *AUTOLÓG HPCT*

##### *Hematológiai kórképek*

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

##### **LYMPHOMA**

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

##### **KÖZPONTI IDEGRENSZERI LYMPHOMA**

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

##### **MYELOMA MULTIPLEX**

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

##### *Szolid tumorok*

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 2, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

##### **EMLŐDAGANAT**

Az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

##### **KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK**

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 3, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

##### **PETEFÉSZEK-DAGANAT**

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup> (6,76 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 500 mg/m<sup>2</sup>-t (13,51 mg/ttkg).

## CSÍRASEJTUMOROK

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

## ALLOGÉN HPCT

### *Hematológiai kórképek*

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m<sup>2</sup>-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 555 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/kg).

### LYMPHOMA

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 185 mg/m<sup>2</sup>-t (5 mg/ttkg).

### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m<sup>2</sup>-ig (13 mg/kg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 555 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

## Gyermekek és serdülők

## AUTOLÓG HPCT

### *Szolid tumorok*

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (6 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m<sup>2</sup>-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 1050 mg/m<sup>2</sup>-t (42 mg/ttkg).

### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup>-től (10 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m<sup>2</sup>-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 1050 mg/m<sup>2</sup>-t (42 mg/ttkg).

## ALLOGÉN HPCT

### *Hematológiai kórképek*

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $200 \text{ mg/m}^2$ -től ( $8 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a tiotepa és metabolitjai kis mértékben választódnak ki a vizeletbe, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem javasolt. Ajánlott azonban a gyógyszer elővigyázatos alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik már a kezelés megkezdése előtt májkárosodásban szenvednek, különösen azoknál, akiknél ez súlyos fokú. Átmeneti májfunkciós eltérések esetén dózismódosítás nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### *Idősek*

A tiotepa alkalmazását idős betegek vonatkozásában célzottan nem vizsgálták. A klinikai vizsgálatokban azonban a 65 év feletti betegek egy része azonos kumulatív dózist kapott, mint a többi beteg. A dózis módosítását nem tartották szükségesnek.

### Az alkalmazás módja

A TEPADINA kizárólag intravénás alkalmazásra szánt gyógyszer. Szakképzett egészségügyi dolgozónak kell beadnia centrális vénás kanülön keresztül, 2-4 órán át tartó infúzióban.

Az infúziós zsákot csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad kivenni az alumínium védőborításból.

#### TEPADINA 200 mg

Szükség esetén a TEPADINA dózisát az adott alkalmazásnak megfelelően be kell állítani. Abban az esetben, ha a kalkulált dózis 200 mg-nál több, de annak többszörösénél kevesebb, a szükséges mennyiséget TEPADINA injekciós üvegekből hozzá kell adnia a felhasználónak az erre szolgáló csatlakozón keresztül.

Ha a kalkulált dózis kevesebb mint 200 mg, a felhasználónak el kell távolítania a mg-ban meghatározott felesleges mennyiséget a teljesen feloldott 1 mg/ml töménységű oldatból, vagy infúziós pumpát kell alkalmaznia, amelyen ml-ben beállítja a gyógyszerből beadandó mennyiséget.

#### TEPADINA 400 mg

Szükség esetén a TEPADINA dózisát az adott alkalmazásnak megfelelően be kell állítani. Abban az esetben, ha a kalkulált dózis 400 mg-nál több, de annak többszörösénél kevesebb, a szükséges mennyiséget TEPADINA injekciós üvegekből hozzá kell adnia a felhasználónak az erre szolgáló csatlakozón keresztül.

Ha a kalkulált dózis kevesebb mint 400 mg, a felhasználónak el kell távolítania a mg-ban meghatározott felesleges mennyiséget a teljesen feloldott 1 mg/ml töménységű oldatból, vagy infúziós pumpát kell alkalmaznia, amelyen ml-ben beállítja a gyógyszerből beadandó mennyiséget.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

#### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa-oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni (lásd 6.6 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

Együttes alkalmazása sárgaláz elleni, valamint élő vírust, illetve baktériumokat tartalmazó vakcinákkal (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az ajánlott adagban és gyakorisággal alkalmazott tiotepa-kezelés következményeként az összes betegnél erőteljes myelosuppressio alakul ki. Súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármilyen kombinációja kialakulhat. A kezelés alatt, valamint az értékek rendeződéséig gyakran kell teljes vérképet készíteni, beleértve a differenciált fehérvérsejtszám és thrombocytaszám meghatározását. Orvosilag indokolt esetben thrombocyta-szuspenziót vagy vértranszfúziót kell adni, illetve növekedési faktorokat, mint például a granulocyta-kolónia-stimuláló faktort (G-CSF) kell alkalmazni. A tiotepával történő kezelés alatt és a transzplantációt követően legalább 30 napon keresztül javasolt a fehérvérsejt- és thrombocytaszám naponkénti ellenőrzése.

A neutropeniás időszak alatt a fertőzések megelőzése és kezelése céljából mérlegelendő (bakteriális, gombás, virális) fertőzés elleni szerek profilaktikus vagy empirikus használata.

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatossággal kell eljárni azoknál a betegeknél, akik már a kezelés megkezdése előtt májkárosodásban szenvednek, különösen azoknál, akiknél ez súlyos fokú. Ezen betegek kezelésekor a hepatotoxicitás korai felismerése érdekében javasolt a szérumtranszamináz, alkalikus foszfatáz és bilirubinszint transzplantációt követő rendszeres megfigyelése.

Azok a betegek, akik előzetes sugárterápiában, három vagy ennél több kemoterápiás ciklusban, vagy előzetes őssejt-transzplantációban részesültek, fokozottabban lehetnek kitéve a hepatikus veno-okkluzív betegség kockázatának (lásd 4.8 pont).



Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében szívbetegség szerepel, és a tiotepát kapó betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a szív működését.

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében vesebetegség szerepel, és a veseműködés időszakos ellenőrzése mérlegelendő a tiotepával történő kezelés során.

A tiotepa pulmonalis toxicitást indukálhat, amely fokozhatja más citotoxikus anyagok (buszulfán, fludarabin és ciklofoszfamid) hatását (lásd 4.8 pont).

Korábbi agyi, vagy craniospinalis besugárzás hozzájárulhat súlyos toxikus reakciók (pl. encephalopathia) kialakulásához.

A betegeket fel kell világosítani, hogy a tiotepa, mint ismert humán karcinogén, növeli a szekunder rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát.

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinával (kivéve a sárgaláz elleni vakcina), fenitoinnal és foszfenitoinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd a 4.5 pontot).

A tiotepát tilos ciklofoszfammal együtt adni, ha mindkét gyógyszer ugyanabban a kondicionáló kezelésben szerepel. A TEPADINA-t bármiféle ciklofoszfamid-infúziót követően szabad csak beadni (lásd a 4.5 pontot).

A tiotepa és a CYP2B6- vagy CYP3A4-gátlók együttes alkalmazása során a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.5 pont).

Mint a legtöbb alkilező szer, a tiotepa is káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérhetnek spermium-krioprezervációt, valamint a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem szabad gyermeket nemzeniük (lásd 4.6 pont).

A 400 mg-os hatáserősségű TEPADINA 1418 mg (61,6 mmol) nátriumot tartalmaz infúziós zsákonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 70,9%-ának felnőtteknél.

A 200 mg-os hatáserősségű TEPADINA 709 mg (30,8 mmol) nátriumot tartalmaz infúziós zsákonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 35,5%-ának felnőtteknél.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Specifikus interakciók a tiotepával

Élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak el kell telnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

Úgy tűnik, hogy a tiotepa a CYP2B6 és a CYP3A4 enzimeken keresztül metabolizálódik. Együttes adása CYP2B6-gátlókkal (például klopido-rel és tiklopidin) vagy CYP3A4-gátlókkal (például azol típusú gombaellenes szerek, makrolidok, mint pl. az eritromicin, a klaritromicin, a telitromicin és a proteáz-inhibitorok) növelheti a tiotepa plazmakoncentrációját, és potenciálisan csökkentheti a TEPA aktív metabolit szintjét. Együttes adása citokróm P450-induktorokkal (mint pl. rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál) növelheti a tiotepa metabolizmusának mértékét, ami az aktív metabolit emelkedett plazmakoncentrációjához vezet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni.

A tiotepa gyenge gátlója a CYP2B6-nak, ezáltal potenciálisan növelheti a CYP2B6 által metabolizált szubsztrátok, mint az ifoszfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz és ciklofoszfamid plazmakoncentrációját. A CYP2B6 katalizálja a ciklofoszfamid aktív formájává, 4-hidroxiciklofoszfammá (4-OHCP) való metabolikus átalakulását, így a tiotepával történő együttes

adása az aktív 4-OHCP koncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit figyelemmel kell kísérni.

#### Együttes alkalmazása ellenjavallt a következőkkel

Sárgaláz elleni vakcina: fatális, generalizált, vakcina okozta oltási betegség kockázata.

Általánosságban, élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak kell eltelnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

#### Együttes alkalmazása nem javasolt a következőkkel

Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz elleni vakcinát): szisztémás, esetlegesen fatális betegség kockázata. A kockázat nagyobb azoknál a betegeknél, akik alapbetegségük következtében már immunszuppresszáltak.

Amikor csak lehetséges, inaktivált vírust tartalmazó vakcina alkalmazása ajánlott (poliomyelitis).

Fenitoin: rohamok exacerbációjának kockázata a fenitoin emésztőrendszerből történő felszívódásának csökkenése miatt, amit a citotoxikus gyógyszerek okoznak, vagy a toxicitás fokozódásának kockázata és a citotoxikus gyógyszerek hatásosságának csökkenése a fenitoin okozta megnövekedett hepatikus metabolizmus következtében.

#### Együttes alkalmazása mérlegelendő a következőkkel

Ciklosporin, takrolimusz: lymphoproliferatio kockázatával járó excesszív immunosuppresszió.

Az alkilező kemoterápiás szerek, beleértve a tiotepát, 35%-70%-ban gátolják a plazma-pseudokolinészterázokat. A szukcinil-kolin hatása 5-15 perccel elhúzódhat.

A tiotepát tilos ciklofoszfamidval együtt adni, ha mindkét gyógyszer ugyanabban a kondicionáló kezelésben szerepel. A TEPADINA-t bármiféle ciklofoszfamid-infúziót követően szabad csak beadni.

A tiotepa együttes adása más mieloszuppresszív vagy mielotoxikus szerekkel (azaz ciklofoszfamid, melfalán, buszulfán, fludarabin, treoszulfán) fokozhatja a hematológiai mellékhatások kialakulásának kockázatát e gyógyszerek toxicitási profiljának átfedése miatt.

#### Minden citotoxikus anyagra jellemző interakció

A rosszindulatú daganatok esetén megnövekedett thromboticus kockázat miatt gyakori az antikoaguláns kezelés alkalmazása. Mivel rosszindulatú daganatok esetén magas a koagulációs státusz intra-individuális variabilitása, valamint potenciális interakció lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, amennyiben a beteg orális antikoagulánsokkal való kezelése mellett döntenek, szükség van az INR- (International Normalised Ratio) monitorozás gyakoriságának fokozására.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nőknek/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni. Férfi betegeknek a kezelés ideje alatt és a kezelés befejeződése után egy évig nem szabad gyermeket nemzeniük (lásd 5.3 pont).

#### Terhesség

A tiotepa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tiotepa, mint a legtöbb alkilező szer, embryofoetalis letalitást és teratogenitást okoz (lásd 5.3 pont). Következésképpen a tiotepa alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a tiotepa kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Farmakológiai tulajdonságai és az anyatejjel táplált újszülött gyermekekre / csecsemőre gyakorolt potenciális toxicitása miatt a tiotepával történő kezelés alatt a szoptatás ellenjavallt.

### Termékenység

Mint a legtöbb alkilező szer, a tiotepa káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. Férfi betegek számára a kezelés megkezdése előtt spermium-krioprezerváció javasolt.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

TEPADINA nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A tiotepa bizonyos mellékhatásai – mint például a szédülés, a fejfájás és a homályos látás – valószínűleg befolyásolhatják ezeket a képességeket.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### Összefoglaló biztonságossági leírás

A tiotepa biztonságosságát klinikai vizsgálatokból származó publikált adatokban említett nemkívánatos események értékelésén keresztül vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban összesen 6588 felnőtt és 902 gyermekbeteg kapott tiotepát kondicionáló kezelés részeként, haemopoeticus-össejt-transzplantációt megelőzően.

A hematológiai, hepatikus és respiratorikus rendszert érintő súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és transzplantációs folyamat várható következményeinek tekintették. Ide tartoznak a fertőzések és a graft versus host betegség (Graft versus host disease, GvHD), amelyek ha nem is közvetlenül, de fő okai voltak a morbiditásnak és a mortalitásnak, különösen allogén HPCT során. A különböző, tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezelésekből leggyakrabban jelentkező mellékhatások a fertőzések, a cytopenia, az akut GvHD és a krónikus GvHD, a gastrointestinalis zavarok, a haemorrhagiás cystitis, és a nyálkahártya-gyulladás.

### *Leukoencephalopathia*

A tiotepa alkalmazását követően leukoencephalopathia eseteit figyelték meg korábban többféle kemoterápiával, köztük metotrexáttal és sugárkezeléssel kezelt felnőtt, serdülő és gyermekkorú betegeknél. Az esetek egy része halállal végződött.

### Mellékhatások összefoglalása táblázatban

#### Felnőttek

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel és melyek egy izolált esetben gyakrabban fordultak elő felnőtt betegeknél, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis		Toxikus sokk szindróma	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Leukopenia Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség	Túlérzékenység		
Endokrin betegségek és tünetek		Hypopituitarismus		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Étvágycsökkenés Hyperglykaemia			
Pszichiátriai kórképek	Zavart állapot A mentális státusz változása	Szorongás	Delirium Idegesség Hallucináció Agitáció	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás Homályos látás Encephalopathia Konvulzió Paraesthesia	Intracranialis aneurisma Extrapyramidalis zavar Kognitív zavar Haemorrhagia cerebri		Leukoencephalopathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis	Cataracta		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás Ototoxicitás Tinnitus			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Arrhythmia	Tachycardia Szívelégtelenség	Cardiomyopathia Myocarditis	
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema Hypertensio	Haemorrhagia Embolia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Idiopathias pneumonia szindróma Epistaxis	Pulmonalis oedema Köhögés Pneumonitis	Hypoxia	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Oesophagitis Hányás Diarrhoea Dyspepsia Hasi fájdalom Enteritis Colitis	Constipatio Gastrointestinalis perforáció Ileus	Gastrointestinalis fekély	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatikus veno-okkluzív betegség Hepatomegalia Sárgaság			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Pruritus Alopecia	Erythema	Pigmentációs zavar Erythrodermás psoriasis	Súlyos, toxicus bőrreakciók, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxicus epidermalis necrolysis eseteit is
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Myalgia Arthralgia			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haemorrhagiás cystitis	Dysuria Oliguria Vesekárosodás Cystitis Haematuria		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Azoospermia Amenorrhoea Vaginalis haemorrhagia	Menopauza tünetei Női infertilitás Férfi infertilitás		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Asthenia Hidegrázás Generalizált oedema Gyulladás az infúzió helyén Fájdalom az infúzió helyén Nyálkahártyagyulladás	Többszervi elégtelenség Fájdalom		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredménye	Testtömeg-növekedés A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzaminázszint A vér emelkedett amilázszintje	A vér emelkedett kreatininszintje A vér emelkedett karbamidszintje Emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint A vér emelkedett alkalikusfoszfátáz-szintje Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint		

### Gyermekek és serdülők

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel és melyek egy izolált esetben gyakrabban fordultak elő serdülő és gyermekkorú betegeknél, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis	Thrombocytopeniás purpura	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség		
Endokrin betegségek és tünetek	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypothyreosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Hyperglykaemia		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek	A mentális státusz változása	Az általános egészségügyi állapot következtében fellépő mentális zavar	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Encephalopathia Konvulzió Haemorrhagia cerebri Memóriazavar Paresis	Ataxia	Leukoencephalopathia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Hallászavar		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívmegeállás	Cardiovascularis elégtelenség Szívelégtelenség	
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Hypertensio	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pneumonitis	Idiopathiás pneumonia szindróma Tüdővérzés Pulmonalis oedema Epistaxis Hypoxia Légzésleállás	Pulmonális artériás hipertónia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Hányás Diarrhoea Hasi fájdalom	Enteritis Bélelzáródás	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatitis veno-okkluzív betegség	Májkárosodás	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Erythema Hámlás Pigmentációs zavar		Súlyos, toxicus bőrreakciók, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxicus epidermalis necrolysis eseteit is
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	A növekedés visszamaradása		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Húgyhólyagbetegségek	Veseelégtelenség Haemorrhagiás cystitis	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Nyálkahártya-gyulladás Fájdalom Többszervi elégtelenség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredménye	A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzaminázszint A vér emelkedett kreatininszintje Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint	A vér emelkedett karbamidszintje A vér kóros elektrolitszintje A prothrombinidő megnövekedett aránya	

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

A tiotepa túlادagolásával kapcsolatban nincs tapasztalat. A túlادagolás esetén várható legfontosabb mellékhatások a myeloablatio és a pancytopenia.

A tiotepának nincs ismert antidotuma.

A hematológiai státuszt szorosan figyelemmel kell kísérni, és ha orvosilag indokolt, határozott támogató intézkedéseket kell hozni.

### **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

#### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek, alkilező szerek, ATC kód: L01AC01

#### Hatásmechanizmus

A tiotepa egy polifunkcionális citotoxikus szer, amely kémiaileg és farmakológiailag a mustárnitrogénnel rokon vegyület. A tiotepa radiomimetikus hatása feltételezhetően az etilén-imin-gyökök felszabadulása során jelentkezik, amely, úgy, mint a sugárterápia során, felszakítja a DNS kötéseit, például az N-7-guanin alkilezésével, a purinbázis és a cukor közötti kötés feltörésével és az alkilált guanin felszabadításával.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kondicionáló kezelésnek citoredukciót, és ideális esetben a betegség eradikációját kell kiváltania. A tiotepa dózislimitáló toxikus hatása a csontvelő-abláció, ami lehetővé teszi, hogy az autológ HPCT adásával jelentős dóziseszkálációt lehessen elérni. Allogén HPCT esetén a kondicionáló kezelésnek kellő mértékben immunzuppresszív és myeloablatív hatásúnak kell lennie ahhoz, hogy



megakadályozza a graft szervezet általi kilökődését. Erős myeloablatív tulajdonságainak köszönhetően, a tiotepa fokozza a recipiens immunszuppresszióját és myeloablatióját, erősítve ezzel a sejtmegetapadást, ami kompenzálja a GvHD-hez kapcsolódó GvL-hatások kiesését. Alkilező szerként a tiotepa gátolja legerőteljesebben az *in vitro* tumorsejt-növekedést, a gyógyszerkoncentráció legkisebb mértékű növekedése mellett. Mivel a tiotepa a myelotoxikus dózis feletti dóziseszkaláció ellenére sem okoz extramedulláris toxicitást, ezért évtizedek óta alkalmazzák más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva autológ és allogén HPCT előtt.

Az alábbiakban egy összefoglaló található a tiotepa hatásosságát alátámasztó, közzétett klinikai vizsgálatok eredményeiről.

## Autológ HPCT

### Hematológiai kórképek

*Sejtmegetapadás (engraftment)*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnak bizonyultak.

*Betegségmentes túlélés (disease free survival, DFS)*: a becsült 5 éves túlélés 43%, ami megerősíti, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT hatékony terápiás stratégia hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

*Relapszus*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél, a jelentések szerint, az 1 éven túli relapszusráta 60% vagy ennél alacsonyabb volt, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintettek a hatásosság bizonyítása szempontjából. A vizsgált kondicionáló kezelések némelyikénél 60%-nál alacsonyabb relapszusrátáról is beszámoltak 5 év után.

*Teljes túlélés (overall survival, OS)*: Az OS értéke 22-63 hónapos utánkövetés esetén 29% és 87% közötti volt.

*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (regimen related mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (transplant related mortality, TRM)*: 2,5% és 29% közötti RRM-értékekről számoltak be. A TRM-értékek 0% és 21% közöttiek 1 év után, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

### Szolid tumorok

*Sejtmegetapadás*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnak bizonyultak.

*Betegségmentes túlélés (DFS)*: Az 1 évnél hosszabb utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT hatékony választás szolid tumoros betegek kezelésében.

*Relapszus*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél, a jelentések szerint, az 1 éven túli relapszusráta 60% vagy ennél alacsonyabb volt, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintettek a hatásosság bizonyítása szempontjából. Néhány esetben 35%-os, illetve 45%-os relapszusrátáról számoltak be 5, illetve 6 év után.

*Teljes túlélés (OS)*: Az OS értéke 11,7–87 hónapos utánkövetés esetén 30% és 87% közötti volt.

*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM)*: 0% és 2% közötti RRM-értékekről számoltak be. A TRM-értékek 0% és 7,4% közöttiek, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát szolid tumoros felnőttek esetén.

## Allogén HPCT

### Hematológiai kórképek

*Sejtmegetapadás*: Az összes leírt kondicionáló kezelésnél a sejtmegetapadás a megítélések szerint a várt időben megtörtént (92%-100%). Következésképpen elmondható, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívak.

*GvHD (graft versus host betegség)*: a vizsgált kondicionáló kezelések mindegyikénél az akut III-IV-es stádiumú GvHD alacsony incidenciájú (4%-24%).

*Betegségmentes túlélés (DFS)*: Az 1-5 éves utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

*Relapszus*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszusráta 40%-nál alacsonyabb volt (amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintettek a hatásosság bizonyítása

szempontjából). Néhány esetben 40%-nál alacsonyabb relapszusrátáról is beszámoltak 5, illetve 10 év után.

*Teljes túlélés (OS):* Az OS értéke 31% és 81% közötti volt 7,3-120 hónapos utánkövetés esetén.  
*Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* alacsony értékekről számoltak be, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

### *Gyermekek és serdülők*

#### Autológ HPCT

##### Szolid tumorok

*Sejtmegtapadás:* Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelési protokollnál a sejtmegtapadás megtörtént.

*Betegségmentes túlélés (DFS):* a leírt vizsgálatokban a 36-57 hónapos utánkövetés során a DFS 46% és 70% közötti volt. Figyelembe véve, hogy a betegek magas rizikójú szolid tumorokban szenvedtek, a DFS-eredmények megerősítik, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT biztonságos szolid tumoros gyermekeknél.

*Relapszus:* Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésben a relapszusráta 12-57 hónap után 33% és 57% közötti volt. Figyelembe véve, hogy a betegek mindegyike recidív vagy rossz prognózisú szolid tumorokban szenved, ezek a ráták alátámasztják a tiotepa alapú kondicionáló kezelések hatásosságát.

*Teljes túlélés (OS):* Az OS értéke 12,3-99,6 hónapos utánkövetés esetén 17% és 84% közötti volt.  
*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* 0% és 26,7% közötti RRM-értékekről számoltak be. A TRM-értékek 0% és 18% közöttiek voltak, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát szolid tumoros gyermekeknél.

#### Allogén HPCT

##### Hematológiai kórképek

*Sejtmegtapadás:* Az összes vizsgált, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás 96%-100%-os sikerrel megtörtént. A hematológiai paraméterek a várt időre rendeződtek.

*Betegségmentes túlélés (DFS):* Az 1 évnél hosszabb utánkövetés során 40-75%-os arányokról számoltak be. A DFS-eredmények megerősítik, hogy az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő serdülők és gyermekek kezelésében.

*Relapszus:* Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelési protokoll esetén a relapszusráta 15%-44% volt. Ezen adatok a hematológiai kórképek mindegyikénél alátámasztják a tiotepán alapuló kondicionáló kezelési protokollok hatásosságát.

*Teljes túlélés (OS):* Az OS értéke 9,4-121 hónapos utánkövetés esetén 50% és 100% közötti volt.  
*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* 0% és 2,5% közötti RRM-értékekről számoltak be. A TRM-értékek 0% és 30% közöttiek voltak, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő serdülőknél és gyermekeknél.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A tiotepa felszívódása a gastrointestinalis traktusból nem megbízható, savas közegben mutatott instabilitása miatt nem alkalmas szájon át történő alkalmazásra.

### Eloszlás

A tiotepa egy erősen lipofil vegyület. Intravénás beadását követően a hatóanyag plazmakoncentrációja egy két kompartmentes modellel írható le, gyors eloszlási szakasszal. A tiotepa eloszlási térfogata nagy, 40,8 l/m<sup>2</sup> és 75 l/m<sup>2</sup> közötti értékekről számoltak be, ami a test teljes vízterében való eloszlását

jelzi. A tiotepa látszólagos eloszlási térfogata függetlennek tűnik a beadott dózis mennyiségétől. A fehérjékhez nem kötődő frakció a plazmában 70-90%; gamma-globulinhoz jelentéktelen mértékben, albuminhoz minimálisan kötődik (10-30%).

Intravénás beadását követően a liquor gyógyszerexpozíciója közel azonos a plazmáéval; a tiotepa liquorban mért AUC-értékének a plazmában mért értékhez viszonyított átlagos aránya 0,93. A tiotepa első leírt aktív metabolitjának, a TEPA-nak, a liquorban és plazmában mért koncentrációja meghaladja az alapvegyület koncentrációját.

#### Biotranszformáció

A tiotepa gyors és nagymértékű hepatikus metabolizmuson megy át, és metabolitjai a beadást követően 1 órán belül kimutathatóak a vizeletben. A metabolitok aktív alkilező szerek, de szerepük a tiotepa daganatellenes hatásában tisztázásra szorul. A tiotepa oxidatív deszulfurizáción megy át a citokróm P450 CYP2B és CYP3A izoenzimsaládok segítségével, amelynek során a fő és aktív metabolit, a TEPA (trietilén-foszforamid) képződik. A tiotepa és azonosított metabolitjai az alkilező hatás 54-100%-áért felelősek, jelezve más alkilező metabolitok jelenlétét. A GSH-konjugátumok N-acetilcisztein-konjugátummá alakulása során GSH, ciszteinil-glicin és ciszteinkonjugátumok keletkeznek. Ezek a metabolitok nem találhatóak meg a vizeletben, és amennyiben keletkeznek, valószínűleg az epe választja ki őket, vagy köztes metabolitként gyorsan tiotepa-merkapturáttá alakulnak.

#### Elimináció

A tiotepa teljes clearance-értéke a 11,4–23,2 l/óra/m<sup>2</sup> tartományba esett. Az eliminációs felezési idő 1,5 és 4,1 óra között változott. Az azonosított metabolitok, a TEPA, a monoklór-tepa és a tiotepa-merkapturát mind kiválasztódnak a vizelettel. A tiotepa 6 óra, a TEPA pedig 8 óra elteltével szinte teljesen kiválasztódik a vizelettel. A tiotepa és metabolitjainak vizeletből történő visszanyerése átlagosan 0,5% az alapvegyület és a monoklór-tepa esetén, illetve 11% a TEPA és a tiotepa-merkapturát esetén.

#### Linearitás/nonlinearitás

Nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy magas dózisu tiotepa alkalmazása esetén a metabolikus-clearance-mechanizmusok telítődjenek.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Gyermekek*

A nagy dózisu tiotepa farmakokinetikája 2-12 éves gyermekeknél nem mutat különbséget attól a hatástól, amit 75 mg/m<sup>2</sup> dózist kapó gyermekeknél vagy hasonló dózist kapó felnőtteknél tapasztaltak.

##### *Vesekárosodás*

A vesekárosodás hatásait a tiotepa eliminációjára még nem értékelték.

##### *Májkárosodás*

A májkárosodás hatásait a tiotepa metabolizmusára és eliminációjára még nem értékelték.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Nem végeztek konvencionális akut és ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokat.

Kimutatták a tiotepáról, hogy *in vitro* és *in vivo* genotoxikus, egereknél és patkányoknál pedig karcinogén hatású.

A tiotepa károsítja a termékenységet és gátolja a spermatogenezist hím egerekben, illetve a petefészek-működést nőstény egerekben. Teratogénnek bizonyult egereknél és patkányoknál, illetve magzatelhalást okozott nyulaknál. Ezeket a hatásokat az embereknél alkalmazottnál alacsonyabb dózisuoknál figyelték meg.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Por

Segédanyagokat nem tartalmaz.

#### Oldószer

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

A TEPADINA savas közegben nem stabil.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

#### Aktiválatlan infúziós zsák

2 év.

#### Az infúziós zsák aktiválása és a por feloldása után

A készítményt mikrobiológiai okok miatt aktiválás és feloldás után azonnal fel kell használni.

Feloldást követően az aktivált infúziós zsákban lévő oldat 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén legfeljebb 48 órán át, míg 25 °C-on történő tárolás esetén legfeljebb 6 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.

Ha nem használják fel azonnal, akkor az elkészített gyógyszer tárolási idejéért és körülményeiért a felhasználó felel, de az normál körülmények között a fentebb említett időnél nem lehet hosszabb, amennyiben a feloldás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A véletlen aktiválástól való védelem érdekében az infúziós zsákot tartsa az alumínium védőborításban.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

TEPADINA 200 mg

A TEPADINA kétkamrás infúziós zsákban kerül forgalomba, amely az egyik kamrában 200 mg port, míg a másik kamrában 200 ml, 9 mg/ml (0,9%) töménységű nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmaz.

TEPADINA 400 mg

A TEPADINA kétkamrás infúziós zsákban kerül forgalomba, amely az egyik kamrában 400 mg port, míg a másik kamrában 400 ml, 9 mg/ml (0,9%) töménységű nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmaz.

A TEPADINA 200 mg és 400 mg infúziós zsákja többrétegű poliolefin/sztirol blokk-kopolimerből készül, és három, ugyanilyen poliolefin/sztirol anyagból készült csővel van ellátva, melyek különböző zárórendszerekkel rendelkeznek:

- lecsavarható (polipropilén vagy termoplasztikus elasztomer) csatlakozó,

- szilikon/polikarbonát luer zárból és polipropilén kupakcsatlakozóból álló szorítósapkás csatlakozó,
- polipropilénből készült, klórbutil liofilizáló dugóval és lepattintható alumíniumkupakkal lezárt vakcsatlakozó, melyet csak a gyártás során (lioofilizáláshoz) alkalmaznak.

Az infúziós zsák alumínium védőborításba van csomagolva.

Kiszerezés: 1 db infúziós zsák.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

### A TEPADINA elkészítése

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az infúzió elkészítésének minden lépésénél szigorúan be kell tartani az aszeptikus technikát, lehetőség szerint vertikális áramlású lamináris biztonsági fülke alkalmazásával. Mint más citotoxikus szer esetében, a TEPADINA-oldat kezelése és elkészítése során is elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa-oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

### Aktiválás és feloldás

A TEPADINA infúziós zsák tartalmát 9 mg/ml (0,9%) töménységű nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani. A végső oldat elkészítéséhez az infúziós zsák két kamráját elválasztó, felszakítható zárat fel kell nyitni, és a kamrák tartalmát (por és oldószer) a por teljes feloldódásáig össze kell keverni.

Az oldószerrelvégzett feloldás után a keletkező oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként. Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad felhasználni.

### Az adagolás (4.2 pont) alapján számított dózis beállítása

#### TEPADINA 200 mg

A megfelelő dózis biztosítása érdekében szükség lehet a beadandó oldat mennyiségének csökkentésére vagy növelésére, a következők szerint:

- *a dózis csökkentése (ha a szükséges dózis 200 mg-nál kevesebb)*  
az elkészített, 1 mg/ml töménységű oldatból beosztással ellátott fecskendővel vissza kell szívni a megfelelő mennyiséget a luer csatlakozón keresztül (a Betegtájékoztatóban foglalt Használati útmutató 5. pontja), vagy infúziós pumpát kell alkalmazni, amelyen a beadandó gyógyszer mennyisége milliliterben beállítható.
- *a dózis növelése (ha a szükséges dózis 200 mg-nál több)*  
TEPADINA 15 mg vagy TEPADINA 100 mg injekciós üvegéből (10 mg/ml) az elkészített oldat megfelelő mennyiségét, fecskendő segítségével, át kell tölteni az erre szolgáló luer csatlakozón keresztül a TEPADINA 200 mg infúziós zsákjába (a Betegtájékoztatóban foglalt Használati útmutató 5. pontja).

#### TEPADINA 400 mg

A megfelelő dózis biztosítása érdekében szükség lehet a beadandó oldat mennyiségének csökkentésére vagy növelésére, a következők szerint:

- *a dózis csökkentése (ha a szükséges dózis 400 mg-nál kevesebb)*  
az elkészített, 1 mg/ml töménységű oldatból beosztással ellátott fecskendővel vissza kell szívni a megfelelő mennyiséget a luer csatlakozón keresztül (a Betegtájékoztatóban foglalt Használati útmutató 5. pontja), vagy infúziós pumpát kell alkalmazni, amelyen a beadandó gyógyszer mennyisége milliliterben beállítható.

- *a dózis növelése (ha a szükséges dózis 400 mg-nál több)*  
TEPADINA 15 mg vagy TEPADINA 100 mg injekciós üvegéből (10 mg/ml) az elkészített oldat megfelelő mennyiségét, fecskendő segítségével, át kell tölteni az erre szolgáló luer csatlakozón keresztül a TEPADINA 400 mg infúziós zsákjába (a Betegtájékoztatóban foglalt Használati útmutató 5. pontja).

#### Alkalmazás

A TEPADINA infúziós oldatot a beadás előtt vizsgálja meg szemrevételezéssel. A precipitátumot tartalmazó oldatot ki kell dobni.

Minden infúzió előtt és után a tartósan behelyezett kanült át kell öblíteni körülbelül 5ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid-oldattal.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2 µm-es filterrel felszerelt infúziós szerelékkel kell használni. A szűrés nem módosítja az oldat hatását.

#### Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 17.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FLOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
tiotepa

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

15 mg tiotepát tartalmaz injekciós üvegenként. 1,5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldását követően  
10 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
1 injekciós üveg

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Citotoxikus.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
Feloldást követően 8 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.  
Hígítást követően 24 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C-8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/622/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

TEPADINA 15 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
tiotepa  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

15 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
tiotepa

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg tiotepát tartalmaz injekciós üvegenként. 10 ml injekcióhoz való vízzel való feloldását követően 10 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
1 injekciós üveg

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Citotoxikus.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
Feloldást követően 8 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.  
Hígítást követően 24 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/622/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

TEPADINA 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
tiotepa  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

100 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

ADIENNE S.r.l. S.U.



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPADINA 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz  
tiotepa

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel való feloldást követően a keletkezett oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Oldószer: nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz

200 mg tiotepát és 200 ml oldószer tartalmaz infúziós zsákonként.

1 infúziós zsák

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást követően intravénás alkalmazásra.

Aktiválja az elválasztó zárat, majd óvatosan keverje össze a port és az oldószer.

Alkalmazás előtt, a további utasításokat és az ajánlott adagolást illetően, olvassa el a betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az infúziós zsák aktiválása és a por feloldása után: További információért lásd a betegtájékoztatót.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!  
A véletlen aktiválástól való védelem érdekében az infúziós zsákot tartsa az alumínium védőborításban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/622/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

TEPADINA 200 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC  
SN  
NN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### ALUMÍNIUM VÉDŐBORÍTÁS

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPADINA 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz  
tiotepa

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel való feloldást követően a keletkezett oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Oldószer: nátrium-klorid és injekcióhoz való víz

További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz

200 mg tiotepát és 200 ml oldószer tartalmaz infúziós zsákonként.

1 infúziós zsák

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás követően intravénás alkalmazásra.

Aktiválja az elválasztó zárat, majd óvatosan keverje össze a port és az oldószer.

Alkalmazás előtt, a további utasításokat és az ajánlott adagolást illetően, olvassa el a betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az infúziós zsák aktiválása és a por feloldása után: További információért lásd a betegtájékoztatót.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

A véletlen aktiválástól való védelem érdekében az infúziós zsákot tartsa az alumínium védőborításban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/622/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### BELSŐ INFÚZIÓS ZSÁKON LÉVŐ CÍMKE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPADINA 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz  
tiotepa

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel való feloldást követően a keletkezett oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Oldószer: nátrium-klorid és injekcióhoz való víz

További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz

200 mg tiotepát és 200 ml oldószerrel tartalmaz infúziós zsákonként

1 infúziós zsák

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást követően intravénás alkalmazásra.

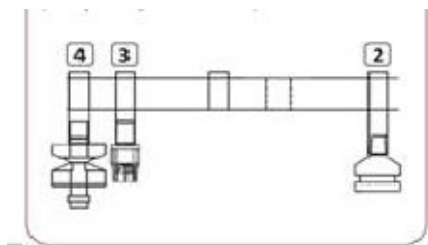
Aktiválja az elválasztó zárat, majd óvatosan keverje össze a port és az oldószerrel.

Alkalmazás előtt, a további utasításokat és az ajánlott adagolást illetően, olvassa el a betegtájékoztatót!

2 – Vakcsatlakozó (SOHA ne használja ezt a csatlakozót)

3 – Luer csatlakozó kimenet (a dózis beállításához és a készítmény infundálásához)

4 – Lecsavarható csatlakozókimenet (a készítmény infundálásához)



#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Citotoxikus.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Az infúziós zsák aktiválása és a por feloldása után: További információért lásd a betegtájékoztatót.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

A véletlen aktiválástól való védelem érdekében az infúziós zsákot tartsa az alumínium védőborításban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/622/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPADINA 400 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz  
tiotepa

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákként.

Az oldószerrel való feloldást követően a keletkezett oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Oldószer: nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.  
További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz  
400 mg tiotepát és 400 ml oldószer tartalmaz infúziós zsákként  
1 infúziós zsák

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást követően intravénás alkalmazásra.

Aktiválja az elválasztó zárat, majd óvatosan keverje össze a port és az oldószer.

Alkalmazás előtt, a további utasításokat és az ajánlott adagolást illetően, olvassa el a betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az infúziós zsák aktiválása és a por feloldása után: További információért lásd a betegtájékoztatót.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

A véletlen aktiválástól való védelem érdekében az infúziós zsákot tartsa az alumínium védőborításban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/622/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

TEPADINA 400 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC  
SN  
NN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### ALUMÍNIUM VÉDŐBORÍTÁS

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPADINA 400 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz  
tiotepa

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel való feloldást követően a keletkezett oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Oldószer: nátrium-klorid és injekcióhoz való víz

További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz

400 mg tiotepát és 400 ml oldószer tartalmaz infúziós zsákonként.

1 infúziós zsák

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást követően intravénás alkalmazásra.

Aktiválja az elválasztó zárat, majd óvatosan keverje össze a port és az oldószer.

Alkalmazás előtt, a további utasításokat és az ajánlott adagolást illetően, olvassa el a betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az infúziós zsák aktiválása és a por feloldása után: További információért lásd a betegtájékoztatót.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

A véletlen aktiválástól való védelem érdekében az infúziós zsákot tartsa az alumínium védőborításban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/622/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### BELSŐ INFÚZIÓS ZSÁKON LÉVŐ CÍMKE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

TEPADINA 400 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz  
tiotepa

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel való feloldást követően a keletkezett oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Oldószer: nátrium-klorid és injekcióhoz való víz

További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz

400 mg tiotepát és 400 ml oldószerrel tartalmaz infúziós zsákonként

1 infúziós zsák

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást követően intravénás alkalmazásra.

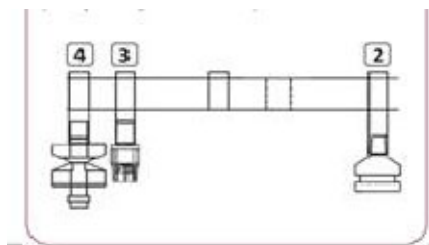
Aktiválja az elválasztó zárat, majd óvatosan keverje össze a port és az oldószerrel.

Alkalmazás előtt, a további utasításokat és az ajánlott adagolást illetően, olvassa el a betegtájékoztatót!

2 – Vakcsatlakozó (SOHA ne használja ezt a csatlakozót)

3 – Luer csatlakozó kimenet (a dózis beállításához és a készítmény infundálásához)

4 – Lecsavarható csatlakozókimenet (a készítmény infundálásához)



#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Citotoxikus.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Az infúziós zsák aktiválása és a por feloldása után: További információért lásd a betegtájékoztatót.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

A véletlen aktiválástól való védelem érdekében az infúziós zsákot tartsa az alumínium védőborításban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/622/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz tiotepa

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A TEPADINA hatóanyaga a tiotepa, amely az alkilező szerek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik.

A TEPADINA-t a betegek csontvelő-transzplantációra való előkészítésére használják. A készítmény úgy hat, hogy elpusztítja a csontvelősejteket. Ez lehetővé teszi új csontvelősejtek (vérképző őssejtek) beültetését, ami pedig a szervezetet képessé teszi egészséges vörsejtek termelésére. A TEPADINA felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazható.

#### **2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a TEPADINA-t**

- ha allergiás a tiotepára,
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet,
- ha szoptat,
- ha sárgaláz elleni, illetve élő vírust vagy baktériumot tartalmazó védőoltást kap.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- máj- vagy veseproblémái vannak,
- szív- vagy tüdőproblémái vannak,
- rohamai/görcei (epilepszia) vannak, vagy a múltban ilyen rohamai/görcei voltak (amennyiben fenitoinnal vagy foszfenitoinnal kezelték).

Mivel a TEPADINA elpusztítja a vörsejtek előállításáért felelős csontvelősejteket, ezért a kezelés alatt rendszeres vérvizsgálaton kell átesnie, hogy ellenőrizze a vörsejtjei számát.

A fertőzések megelőzése és kezelése céljából fertőzés elleni szereket kell szednie.

A TEPADINA a jövőben más típusú daganatot okozhat. Orvosa tájékoztatja majd ennek kockázatáról.

### **Egyéb gyógyszerek és a TEPADINA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Mielőtt TEPADINA-t kapna, tájékoztassa orvosát, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Terhesség alatt nem kaphat TEPADINA-t!

A Tepadina-kezelésben részesülő férfiaknak és nőknek egyaránt gondoskodniuk kell hatékony fogamzásgátlási módszerről a kezelés alatt.

Férfi betegeknek a TEPADINA-val történő kezelés ideje alatt és a kezelés befejeződése után még egy évig nem szabad gyermeket nemzeniük.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Elővigyázatosságból a kismamák nem szoptathatnak a TEPADINA-kezelés alatt.

A TEPADINA károsíthatja a férfi, illetve női termékenységet. Férfi betegek számára javasolt, hogy a terápia megkezdése előtt kérjenek tanácsot az ivarsejtek megőrzésével kapcsolatban.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A tiotepa alkalmazása mellett jelentkező mellékhatások, mint például a szédülés, fejfájás és homályos látás, befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ha ez érinti Önt, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?**

Orvosa – az Ön testfelszíne vagy testtömege, illetve betegsége alapján – ki fogja számítani az Ön gyógyszeradagját.

### **Hogyan adják be Önnek a TEPADINA-t?**

A TEPADINA-t – az injekciós üveg tartalmának hígítását követően – egy szakképzett egészségügyi dolgozó adja be Önnek, vénába adott infúzió formájában. Egy infúzió 2-4 óráig fog tartani.

### **Milyen gyakran kap infúziót**

Tizenkét vagy 24 óránként fog kapni egy-egy infúziót. A kezelés akár 5 napig is eltarthat. Az infúziók beadása között eltelt idő és a kezelés időtartama az Ön betegségétől függ.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a TEPADINA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A TEPADINA-kezelés, illetve az átültetési eljárás legsúlyosabb mellékhatásai lehetnek:

- a vérben keringő sejtek számának csökkenése (ez a gyógyszer kívánt hatása, mely előkészíti az Ön szervezetét az infúzióban lévő átültetendő sejtek befogadására),
- fertőzés,
- májműködési zavarok, beleértve a máj vénájának elzáródását,
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft verzusz hoszt betegség),
- légzési szövődmények.

Orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét és májenzimeit, hogy észlelni és kezelni tudja ezeket az eseményeket.

A TEPADINA-kezelés során különböző gyakorisággal fordulhatnak elő mellékhatások, amelyeket az alábbi módon határoztak meg:

### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)**

- fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság,
- az egész szervezet gyulladással állapota (szepszis),
- a fehérvérsejtszám, vérlemezkészám és vörösvértestszám csökkenése (anémia),
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft verzusz hoszt betegség),
- szédülés, fejfájás, homályos látás,
- a test kontrollálhatatlan remegése (görcsroham),
- bizsergő, szúró, zsibbadó érzés (paresztézia),
- a mozgás képességének részleges elvesztése,
- szívmegállás,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- a szájüreg nyálkahártyájának gyulladása (mukozitisz),
- gyomor-, nyelőcső-, illetve bélirritáció,
- vastagbélgyulladás,
- étvágytalanság, étvágycsökkenés,
- magas vércukorszint,
- bőrküütés, viszketés, hámlás,
- a bőr színének elváltozása (nem keverendő össze a sárgasággal – lásd lentebb),
- bőr kivörösödése (eritéma),
- hajhullás,
- a hát fájdalma, hasi fájdalom, fájdalom,
- izom- és ízületi fájdalom,
- a szív kóros elektromos működése (arritmia),
- a tüdő szövetének gyulladása,
- a máj megnagyobbodása,
- megváltozott szervműködés,
- májvéna-elzáródás,
- a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- halláskárosodás,
- nyirokér-elzáródás,
- magas vérnyomás,
- máj-, vese- és emésztőrendszeri enzimek mennyiségének növekedése,
- kóros vérelektrolit-szint,
- testtömeg-gyarapodás,
- láz, általános gyengeség, hidegrázás,
- vérzés,
- orrvérzés,
- folyadék-visszatartás következtében kialakuló általános duzzanat (ödéma),
- fájdalom vagy gyulladás az infúzió beadásának a helyén,
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás),
- a hímivarsejtek számának csökkenése,
- hüvelyi vérzés,
- menstruáció kimaradása (amenorrea),
- emlékezetvesztés,
- a testtömeg-gyarapodás vagy magasságbeli növekedés elmaradása,
- a húgyhólyag működési zavara,
- csökkent tesztoszterontermelés,
- a pajzsmirigyhormon elégtelen termelődése,
- az agyalapi mirigy elégtelen működése,
- zavart állapot.

### **Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- szorongás, zavartság,
- az agy valamelyik artériájának kóros kidudorodása (intrakraniális aneurizma),
- emelkedett kreatininszint,
- allergiás reakciók,

- érelzáródás (embólia),
- szívritmuszavar,
- szívelégtelenség,
- a szív- és az érrendszer elégtelen működése,
- oxigénhiány,
- folyadék felhalmozódás a tüdőben (tüdőödéma),
- tüdővérzés,
- légzésleállás,
- vér megjelenése a vizeletben (hematuria) és közepesen súlyos vesekárosodás,
- húgyhólyaggyulladás,
- vizelési nehézség és a vizelet mennyiségének csökkenése (dizuria és oliguria),
- a nitrogéntartalmú összetevők szintjének növekedése a vérben (emelkedett karbamidnitrogén-szint a vérben),
- szürkehályog,
- májkárosodás,
- agyvérzés,
- köhögés,
- székrekedés és gyomorbántalom,
- bélelzáródás,
- gyomorátfűródás,
- izomtónus-változások,
- izommozgások koordinációjának nagyfokú zavara,
- véraláfutások az alacsony vérlemezkeszám miatt,
- menopauzára jellemző tünetek,
- rosszindulatú daganat (második primer daganat),
- kóros agyműködés,
- férfi és női terméketlenség.

#### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- a bőr gyulladása és hámlása (eritrodermás pszoriázis),
- delírium, idegesség, hallucinációk, izgatottság,
- gyomor-bél rendszeri fekély,
- szívizomgyulladás (miokarditisz),
- kóros szívműködés (kardiomiopátia).

#### **Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

- emelkedett vérnyomás a tüdőartériákban (verőerekben) (pulmonális artériás hipertónia);
- súlyos bőrkárosodás (pl. súlyos sebek, hólyagok stb.), esetleg a teljes testfelületen, amely akár életveszélyes is lehet;
- az agyszövet egyik része, az úgynevezett fehérállomány károsodása, ami életveszélyes is lehet (leukoencefalopátia).

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: / Felh.:) után ne alkalmazza a TEPADINA-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

Feloldást követően a készítmény 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén 8 óráig tartható el.

Hígítást követően a készítmény 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén 24 óráig, 25 °C-on történő tárolás esetén pedig 4 óráig tartható el. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a TEPADINA?

- A készítmény hatóanyaga a tiotepa. Egy injekciós üveg 15 mg tiotepát tartalmaz. Feloldást követően az oldat 10 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként (10 mg/ml).
- A TEPADINA nem tartalmaz segédanyagokat.

### Milyen a TEPADINA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A TEPADINA fehér kristályos por injekciós üvegben, mely 15 mg tiotepát tartalmaz.

1 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Olaszország

Tel:+39 02 40700445

adienne@adienne.com

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

Accord Healthcare bv

Tél/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

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

#### **Česká republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

#### **Magyarország**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

#### **Danmark**

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

#### **Malta**

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

**Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

**Eesti**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Nederland**

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

**Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

## ELKÉSZÍTÉSI ÚTMUTATÓ

### TEPADINA 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz tiotepa

Olvassa el ezt az útmutatót a TEPADINA elkészítése és alkalmazása előtt.

#### 1. CSOMAGOLÁS

A TEPADINA 15 mg por formájában kerül forgalomba, melyből egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum készíthető.

A TEPADINA-t alkalmazás előtt fel kell oldani és hígítani.

#### 2. A MEGSEMMISÍTÉSRE VONATKOZÓ KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK ÉS EGYÉB, A KÉSZÍTMÉNY KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK

##### Általános

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az infúzió elkészítésének minden lépésénél szigorúan be kell tartani az aseptikus technikát, lehetőség szerint vertikális áramlású lamináris biztonsági fülke alkalmazásával. Mint más citotoxikus összetevők esetében is, a TEPADINA-oldat kezelése és elkészítése során elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért a beadandó oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa-oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

##### A TEPADINA dózisének kiszámítása

A TEPADINA-t eltérő dózisokban, hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknek, haematopoieticus-összejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák.

A TEPADINA adagolása – felnőtt és gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

##### Adagolás felnőtteknél

##### *AUTOLÓG HPCT*

##### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

##### LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).



### KÖZPONTI IDEGRENSZERI LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $370 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi  $150 \text{ mg/m}^2$ -től ( $4,05 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $750 \text{ mg/m}^2$ -t ( $20,27 \text{ mg/ttkg}$ ).

### **Szolid tumorok**

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi  $120 \text{ mg/m}^2$ -től ( $3,24 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 2, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $800 \text{ mg/m}^2$ -t ( $21,62 \text{ mg/ttkg}$ ).

### EMLŐDAGANAT

Az ajánlott dózis napi  $120 \text{ mg/m}^2$ -től ( $3,24 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $800 \text{ mg/m}^2$ -t ( $21,62 \text{ mg/ttkg}$ ).

### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$ -től ( $3,38 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 3, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $750 \text{ mg/m}^2$ -t ( $20,27 \text{ mg/ttkg}$ ).

### PETEFÉSZEK-DAGANAT

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $500 \text{ mg/m}^2$ -t ( $13,51 \text{ mg/ttkg}$ ).

### CSÍRASEJTUMOROK

Az ajánlott dózis napi  $150 \text{ mg/m}^2$ -től ( $4,05 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $750 \text{ mg/m}^2$ -t ( $20,27 \text{ mg/ttkg}$ ).

### *ALLOGÉN HPCT*

### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $481 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $13 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $555 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LYMPHOMA

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi  $370 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $370 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $185 \text{ mg/m}^2$ -t ( $5 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $481 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $13 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $555 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $370 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $370 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### Adagolás gyermekeknél és serdülőknél

#### *AUTOLÓG HPCT*

#### **Szolid tumorok**

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi  $150 \text{ mg/m}^2$ -től ( $6 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $350 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $14 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $1050 \text{ mg/m}^2$ -t ( $42 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -től ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $350 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $14 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $1050 \text{ mg/m}^2$ -t ( $42 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### *ALLOGÉN HPCT*

#### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $200 \text{ mg/m}^2$ -től ( $8 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### Feloldás

A TEPADINA-t 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

Tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívjon fel 1,5 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az injekciós üvegbe.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, és az injekciós üveg kézzel történő, ismételt forgatásával keverje össze.

Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni. Az összekevert oldatok alkalmanként opálösszé válhatnak; ennek ellenére ezeket az oldatokat be lehet adni.

### További hígítás az infúziós zsákban

A feloldott oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldattal tovább kell hígítani (amennyiben a dózis nagyobb, mint 500 mg, akkor 1000 ml-rel), illetve annyi 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot kell használni, hogy a TEPADINA végkoncentrációja 0,5 és 1,0 mg/ml között legyen.

### Alkalmazás

A TEPADINA infúziós oldatot a beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy találhatók-e benne szemcsés anyagok. A precipitátumot tartalmazó oldatot ki kell dobni!

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2  $\mu\text{m}$ -es filterrel felszerelt infúziós szettet kell használni. A szűrés nem módosítja az oldat hatását.

A TEPADINA-t aseptikus körülmények között, 2-4 óráig tartó infúzióban, szobahőmérsékleten (körülbelül  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ -on) és normál fényviszonyok mellett kell beadni.

Minden infúzió előtt és után az állandó katétert át kell öblíteni körülbelül 5ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldattal.

### Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz tiotepa

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A TEPADINA hatóanyaga a tiotepa, amely az alkilező szerek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik.

A TEPADINA-t a betegek csontvelő-transzplantációra való előkészítésére használják. A készítmény úgy hat, hogy elpusztítja a csontvelősejteket. Ez lehetővé teszi új csontvelősejtek (vérképző őssejtek) beültetését, ami pedig a szervezetet képessé teszi egészséges vörsejtek termelésére. A TEPADINA felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazható.

#### 2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a TEPADINA-t

- ha allergiás a tiotepára,
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet,
- ha szoptat,
- ha sárgaláz elleni, illetve élő vírust vagy baktériumot tartalmazó védőoltást kap.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa orvosát, ha:

- máj- vagy veseproblémái vannak,
- szív- vagy tüdőproblémái vannak,
- rohamai/görcei (epilepszia) vannak, vagy a múltban ilyen rohamai/görcei voltak (amennyiben fenitoinnal vagy foszfenitoinnal kezelték).

Mivel a TEPADINA elpusztítja a vörsejtek előállításáért felelős csontvelősejteket, ezért a kezelés alatt rendszeres vérvizsgálaton kell átesnie, hogy ellenőrizzük a vörsejtjeinek számát.

A fertőzések megelőzése és kezelése céljából fertőzés elleni szereket kell szednie.

A TEPADINA a jövőben más típusú daganatot okozhat. Orvosa tájékoztatja majd ennek kockázatáról.

### **Egyéb gyógyszerek és a TEPADINA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Mielőtt TEPADINA-t kapna, tájékoztassa orvosát, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Terhesség alatt nem kaphat TEPADINA-t!

A Tepadina-kezelésben részesülő férfiaknak és nőknek egyaránt gondoskodniuk kell hatékony fogamzásgátlási módszerről a kezelés alatt.

Férfi betegeknek a TEPADINA-val történő kezelés ideje alatt és a kezelés befejeződése után még egy évig nem szabad gyermeket nemzeniük.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Elővigyázatosságból a kismamák nem szoptathatnak a TEPADINA-kezelés alatt.

A TEPADINA károsíthatja a férfi, illetve női termékenységet. Férfi betegek számára javasolt, hogy a terápia megkezdése előtt kérjenek tanácsot az ivarsejtek megőrzésével kapcsolatban.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A tiotepa alkalmazása mellett jelentkező mellékhatások, mint például a szédülés, fejfájás és homályos látás, befolyásolhatják ezeket a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ez érinti Önt, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?**

Orvosa – az Ön testfelszíne vagy testtömege, illetve betegsége alapján – ki fogja számítani az Ön gyógyszeradagját.

### **Hogyan adják be Önnek a TEPADINA-t?**

A TEPADINA-t – az injekciós üveg tartalmának hígítását követően – egy szakképzett egészségügyi dolgozó adja be Önnek, vénába adott infúzió formájában. Egy infúzió 2-4 óráig fog tartani.

### **Milyen gyakran kap infúziót**

Tizenkét vagy 24 óránként fog kapni egy-egy infúziót. A kezelés akár 5 napig is eltarthat. Az infúziók beadása között eltelt idő és a kezelés időtartama az Ön betegségétől függ.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a TEPADINA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A TEPADINA-kezelés, illetve az átültetési eljárás legsúlyosabb mellékhatásai lehetnek:

- a vérben keringő sejtek számának csökkenése (ez a gyógyszer kívánt hatása, mely előkészíti az Ön szervezetét az infúzióban lévő átültetendő sejtek befogadására),
- fertőzés,
- májműködési zavarok, beleértve a máj vénájának elzáródását,
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft verzusos hoszt betegség),
- légzési szövődmények.

Orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét és májenzimeit, hogy észlelni és kezelni tudja ezeket az eseményeket.

A TEPADINA-kezelés során különböző gyakorisággal fordulhatnak elő mellékhatások, amelyeket az alábbi módon határoztak meg:

### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 embert érinthet)**

- fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság,
- az egész szervezet gyulladással állapota (szepszis),
- a fehérvérsejtszám, vérlemezkeszám és vörösvértestszám csökkenése (anémia),
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft verzusz hoszt betegség),
- szédülés, fejfájás, homályos látás,
- a test kontrollálhatatlan remegése (görcsroham),
- bizsergő, szúró, zsibbadó érzés (paresztézia),
- a mozgás képességének részleges elvesztése,
- szívmegállás,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- a szájüreg nyálkahártyájának gyulladása (mukozitisz),
- gyomor-, nyelőcső-, illetve bélirritáció,
- vastagbélgyulladás,
- étvágytalanság, étvágycsökkenés,
- magas vércukorszint,
- bőrküütés, viszketés, hámlás,
- a bőr színének elváltozása (nem keverendő össze a sárgasággal – lásd lentebb),
- bőr kivörösödése (eritéma),
- hajhullás,
- a hát fájdalma, hasi fájdalom, fájdalom,
- izom- és ízületi fájdalom,
- a szív kóros elektromos működése (arritmia),
- a tüdő szövetének gyulladása,
- a máj megnagyobbodása,
- megváltozott szervműködés,
- májvéna-elzáródás,
- a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- halláskárosodás,
- nyirokér-elzáródás,
- magas vérnyomás,
- máj-, vese- és emésztőrendszeri enzimek mennyiségének növekedése,
- kóros vérelektrolit-szint,
- testtömeg-gyarapodás,
- láz, általános gyengeség, hidegrázás,
- vérzés,
- orrvérzés,
- folyadék-visszatartás következtében kialakuló általános duzzanat (ödéma),
- fájdalom vagy gyulladás az infúzió beadásának a helyén,
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás),
- a hímivarsejtek számának csökkenése,
- hüvelyi vérzés,
- menstruáció kimaradása (amenorrea),
- emlékezetvesztés,
- a testtömeg-gyarapodás vagy magasságbeli növekedés elmaradása,
- a húgyhólyag működési zavara,
- csökkent tesztoszterontermelés,
- a pajzsmirigyhormon elégtelen termelődése,
- az agyalapi mirigy elégtelen működése,
- zavart állapot.

### **Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb egyet érinthet)**

- szorongás, zavartság,
- az agy valamelyik artériájának kóros kidudorodása (intrakraniális aneurizma),
- emelkedett kreatininszint,
- allergiás reakciók,

- érelzáródás (embólia),
- szívritmuszavar,
- szívelégtelenség,
- a szív- és az érrendszer elégtelen működése,
- oxigénhiány,
- folyadék felhalmozódás a tüdőben (tüdőödéma),
- tüdővérzés,
- légzésleállás,
- vér megjelenése a vizeletben (hematuria) és közepesen súlyos vesekárosodás,
- húgyhólyaggyulladás,
- vizelési nehézség és a vizelet mennyiségének csökkenése (dizuria és oliguria),
- a nitrogéntartalmú összetevők szintjének növekedése a vérben (emelkedett karbamidnitrogén-szint a vérben),
- szürkehályog,
- májkárosodás,
- agyvérzés,
- köhögés,
- székrekedés és gyomorbántalom,
- bélelzáródás,
- gyomorátfűródás,
- izomtónus-változások,
- izommozgások koordinációjának nagyfokú zavara,
- véraláfutások az alacsony vérlemezkeszám miatt,
- a menopauzára jellemző tünetek,
- rosszindulatú daganat (második primer daganat),
- kóros agyműködés,
- férfi és női terméketlenség.

#### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb egyet érinthet)**

- a bőr gyulladása és hámlása (eritrodermás pszoriázis),
- delírium, idegesség, hallucinációk, izgatottság,
- gyomor-bélrendszeri fekély,
- szívizom-gyulladás (miokarditisz),
- kóros szívműködés (kardiomiopátia).

#### **Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

- emelkedett vérnyomás a tüdőartériákban (verőerekben) (pulmonális artériás hipertónia);
- súlyos bőrkárosodás (pl. súlyos sebek, hólyagok stb.), esetleg a teljes testfelületen, amely akár életveszélyes is lehet;
- az agyszövet egyik része, az úgynevezett fehérállomány károsodása, ami életveszélyes is lehet (leukoencefalopátia).

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: / Felh.:) után ne alkalmazza a TEPADINA-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.  
Nem fagyasztható!

Feloldást követően a készítmény 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén 8 óráig tartható el.

Hígítást követően a készítmény 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén 24 óráig, 25 °C-on történő tárolás esetén pedig 4 óráig tartható el. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a TEPADINA?**

- A készítmény hatóanyaga a tiotepa. Egy injekciós üveg 100 mg tiotepát tartalmaz. Feloldását követően az oldat 10 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként (10 mg/ml).
- A TEPADINA nem tartalmaz segédanyagokat.

### **Milyen a TEPADINA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A TEPADINA fehér kristályos por injekciós üvegben, mely 100 mg tiotepát tartalmaz. 1 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

#### **Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

#### **Lietuva**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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



**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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

## ELKÉSZÍTÉSI ÚTMUTATÓ

### TEPADINA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz tiotepa

Olvassa el ezt az útmutatót a TEPADINA elkészítése és alkalmazása előtt.

#### 1. CSOMAGOLÁS

A TEPADINA 100 mg por formájában kerül forgalomba, melyből egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum készíthető.

A TEPADINA-t alkalmazás előtt fel kell oldani és hígítani.

#### 2. A MEGSEMISÍTÉSRE VONATKOZÓ KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK ÉS EGYÉB, A KÉSZÍTMÉNY KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK

##### Általános

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az infúzió elkészítésének minden lépésénél be kell tartani az aszeptikus technikát, lehetőség szerint vertikális áramlású lamináris biztonsági fülke alkalmazásával.

Mint más citotoxikus összetevők esetében is, a TEPADINA-oldat kezelése és elkészítése során elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért a beadandó oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa-oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

##### A TEPADINA dózisének kiszámítása

A TEPADINA-t eltérő dózisokban, hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél, haematopoieticus-összejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák.

A TEPADINA adagolása – felnőtt és gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

##### Adagolás felnőtteknél

##### *AUTOLÓG HPCT*

##### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

##### LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

### KÖZPONTI IDEGRENSZERI LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $370 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi  $150 \text{ mg/m}^2$ -től ( $4,05 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $750 \text{ mg/m}^2$ -t ( $20,27 \text{ mg/ttkg}$ ).

### **Szolid tumorok**

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi  $120 \text{ mg/m}^2$ -től ( $3,24 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 2, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $800 \text{ mg/m}^2$ -t ( $21,62 \text{ mg/ttkg}$ ).

### EMLŐDAGANAT

Az ajánlott dózis napi  $120 \text{ mg/m}^2$ -től ( $3,24 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $800 \text{ mg/m}^2$ -t ( $21,62 \text{ mg/ttkg}$ ).

### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$ -től ( $3,38 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban, vagy két infúzióra elosztva, 3, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $750 \text{ mg/m}^2$ -t ( $20,27 \text{ mg/ttkg}$ ).

### PETEFÉSZEK-DAGANAT

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $500 \text{ mg/m}^2$ -t ( $13,51 \text{ mg/ttkg}$ ).

### CSÍRASEJTUMOROK

Az ajánlott dózis napi  $150 \text{ mg/m}^2$ -től ( $4,05 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $6,76 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $750 \text{ mg/m}^2$ -t ( $20,27 \text{ mg/ttkg}$ ).

### *ALLOGÉN HPCT*

### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $481 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $13 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $555 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LYMPHOMA

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi  $370 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $370 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $185 \text{ mg/m}^2$ -t ( $5 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $481 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $13 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $555 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $370 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $370 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### Adagolás gyermekeknél és serdülőknél

#### *AUTOLÓG HPCT*

#### **Szolid tumorok**

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi  $150 \text{ mg/m}^2$ -től ( $6 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $350 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $14 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $1050 \text{ mg/m}^2$ -t ( $42 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -től ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $350 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $14 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3, egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $1050 \text{ mg/m}^2$ -t ( $42 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### *ALLOGÉN HPCT*

#### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $200 \text{ mg/m}^2$ -től ( $8 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### Feloldás

A TEPADINA-t 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani.

Tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívjon fel 10 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az injekciós üvegbe.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, és az injekciós üveg kézzel történő, ismételt forgatásával keverje össze.

Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni. Az összekevert oldatok alkalmanként opálösszé válhatnak; ennek ellenére ezeket az oldatokat be lehet adni.

### További hígítás az infúziós zsákban

A feloldott oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldattal tovább kell hígítani (amennyiben a dózis nagyobb, mint 500 mg, akkor 1000 ml-rel), illetve annyi 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot kell használni, hogy a TEPADINA végkoncentrációja 0,5 és 1,0 mg/ml között legyen.

### Alkalmazás

A TEPADINA infúziós oldatot a beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy találhatók-e benne szemcsés anyagok. A precipitátumot tartalmazó oldatot ki kell dobni.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2  $\mu\text{m}$ -es filterrel felszerelt infúziós szettet kell használni. A szűrés nem módosítja az oldat hatását.

A TEPADINA-t aseptikus körülmények között, 2-4 óráig tartó infúzióban, szobahőmérsékleten (körülbelül  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ -on) és normál fényviszonyok mellett kell beadni.

Minden infúzió előtt és után az állandó katétert át kell öblíteni körülbelül 5 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldattal.

### Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### TEPADINA 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz tiotepa

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A TEPADINA hatóanyaga a tiotepa, amely az alkilező szerek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik.

A TEPADINA-t a betegek csontvelő-transzplantációra való előkészítésére használják. A készítmény úgy hat, hogy elpusztítja a csontvelősejteket. Ez lehetővé teszi új csontvelősejtek (vérképző őssejtek) beültetését, ami pedig a szervezetet képessé teszi egészséges vérsejtek termelésére. A TEPADINA felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazható.

#### 2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a TEPADINA-t

- ha allergiás a tiotepára,
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet,
- ha szoptat,
- ha sárgaláz elleni, illetve élő vírust vagy baktériumot tartalmazó védőoltást kap.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa orvosát, ha:

- máj- vagy veseproblémái vannak,
- szív- vagy tüdőproblémái vannak,
- rohamai/görcei (epilepszia) vannak, vagy a múltban ilyen rohamai/görcei voltak (amennyiben fenitoinnal vagy foszfenitoinnal kezelték).

Mivel a TEPADINA elpusztítja a vérsejtek előállításáért felelős csontvelősejteket, ezért a kezelés alatt rendszeres vérvizsgálaton kell átesnie, hogy ellenőrizzük a vérsejtjeinek számát.

A fertőzések megelőzése és kezelése céljából fertőzés elleni szereket kell szednie.

A TEPADINA a jövőben más típusú daganatot okozhat. Orvosa tájékoztatja majd ennek kockázatáról.

### **Egyéb gyógyszerek és a TEPADINA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Mielőtt TEPADINA-t kapna, tájékoztassa orvosát, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Terhesség alatt nem kaphat TEPADINA-t!

A Tepadina-kezelésben részesülő férfiaknak és nőknek egyaránt gondoskodniuk kell hatékony fogamzásgátlási módszerről a kezelés alatt.

Férfi betegeknek a TEPADINA-val történő kezelés ideje alatt és a kezelés befejeződése után még egy évig nem szabad gyermeket nemzeniük.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Elővigyázatosságból a kismamák nem szoptathatnak a TEPADINA-kezelés alatt.

A TEPADINA károsíthatja a férfi, illetve női termékenységet. Férfi betegek számára javasolt, hogy a terápia megkezdése előtt kérjenek tanácsot az ivarsejtek megőrzésével kapcsolatban.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A tiotepa bizonyos mellékhatásai – mint például a szédülés, a fejfájás és a homályos látás – valószínűleg befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ez érinti Önt, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

### **A TEPADINA nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 709 mg (30,8 mmol) nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz infúziós zsákonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 35,5%-ának felnőtteknél.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?**

Orvosa – az Ön testfelszíne vagy testtömege, illetve betegsége alapján – ki fogja számítani az Ön gyógyszeradagját.

### **Hogyan adják be Önnek a TEPADINA-t?**

A TEPADINA-t – az injekciós üveg tartalmának hígítását követően – egy szakképzett egészségügyi dolgozó adja be Önnek, vénába adott infúzió formájában. Egy infúzió 2-4 óráig fog tartani.

### **Milyen gyakran kap infúziót**

Tizenkét vagy 24 óránként fog kapni egy-egy infúziót. A kezelés akár 5 napig is eltarthat. Az infúziók beadása között eltelt idő és a kezelés időtartama az Ön betegségétől függ.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a TEPADINA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A TEPADINA-kezelés, illetve az átültetési eljárás legsúlyosabb mellékhatásai lehetnek:

- a vérben keringő sejtek számának csökkenése (ez a gyógyszer kívánt hatása, mely előkészíti az Ön szervezetét az infúzióban lévő átültetendő sejtek befogadására),
- fertőzés,
- májműködési zavarok, beleértve a máj vénájának elzáródását,
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft veruszuszt betegség),
- légzési szövődmények.

Orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét és májenzimeit, hogy észlelni és kezelni tudja ezeket az eseményeket.

A TEPADINA-kezelés során különböző gyakorisággal fordulhatnak elő mellékhatások, amelyeket az alábbi módon határoztak meg:

**Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)**

- fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság,
- az egész szervezet gyulladós állapota (szepszis),
- a fehérvérsejtszám, vérlemezkészám és vörösvértestszám csökkenése (anémia),
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft verzusz hoszt betegség),
- szédülés, fejfájás, homályos látás,
- a test kontrollálhatatlan remegése (görcsroham),
- bizsergő, szűrő, zsibbadó érzés (parestézia),
- a mozgás képességének részleges elvesztése,
- szívmegállás,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- a szájüreg nyálkahártyájának gyulladása (mukozitisz),
- gyomor-, nyelöcső-, illetve bélirritáció,
- vastagbélgyulladás,
- étvágytalanság, étvágycsökkenés,
- magas vércukorszint,
- bőrkiütés, viszketés, hámlás,
- a bőr színének elváltozása (nem keverendő össze a sárgasággal – lásd lentebb),
- bőr kivörösödése (eritéma),
- hajhullás,
- a hát fájdalma, hasi fájdalom, fájdalom,
- izom- és ízületi fájdalom,
- a szív kóros elektromos működése (arritmia),
- a tüdő szövetének gyulladása,
- a máj megnagyobbodása,
- megváltozott szervműködés,
- májvéna-elzáródás,
- a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- halláskárosodás,
- nyirokér-elzáródás,
- magas vérnyomás,
- máj-, vese- és emésztőrendszeri enzimek mennyiségének növekedése,
- kóros vérelektrolit-szint,
- testtömeg-gyarapodás,
- láz, általános gyengeség, hidegrázás,
- vérzés,
- orrvérzés,
- folyadék-visszatartás következtében kialakuló általános duzzanat (ödéma),
- fájdalom vagy gyulladás az infúzió beadásának a helyén,
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás),
- a hímivarsejtek számának csökkenése,
- hüvelyi vérzés,
- menstruáció kimaradása (amenorrea),
- emlékezetvesztés,
- a testtömeg-gyarapodás vagy magasságbeli növekedés elmaradása,
- a húgyhólyag működési zavara,
- csökkent tesztoszterontermelés,
- a pajzsmirigyhormon elégtelen termelődése,
- az agyalapi mirigy elégtelen működése,
- zavart állapot.



### **Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb egyet érinthet)**

- szorongás, zavartság,
- az agy valamelyik artériájának kóros kidudorodása (intrakraniális aneurizma),
- emelkedett kreatininszint,
- allergiás reakciók,
- érelzáródás (embólia),
- szívritmuszavar,
- szívelégtelenség,
- a szív- és az érrendszer elégtelen működése,
- oxigénhiány,
- folyadék felhalmozódás a tüdőben (tüdőödéma),
- tüdővérzés,
- légzésleállás,
- vér megjelenése a vizeletben (hematuria) és közepesen súlyos vesekárosodás,
- húgyhólyaggyulladás,
- vizelési nehézség és a vizelet mennyiségének csökkenése (dizuria és oliguria),
- a nitrogéntartalmú összetevők szintjének növekedése a vérben (emelkedett karbamidnitrogén-szint a vérben),
- szürkehályog,
- májkárosodás,
- agyvérzés,
- köhögés,
- székrekedés és enyhe gyomorbántalom,
- bélelzáródás,
- gyomorátfűródás,
- izomtónus-változások,
- izommozgások koordinációjának nagyfokú zavara,
- véraláfutások az alacsony vérlemezkeszám miatt,
- menopauzára jellemző tünetek,
- rosszindulatú daganat (második primer daganat),
- kóros agyműködés,
- férfi és női terméketlenség.

### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb egyet érinthet)**

- a bőr gyulladása és hámlása (eritrodermás pszoriázis),
- delírium, idegesség, hallucinációk, izgatottság,
- gyomor-bélrendszeri fekély,
- szívizom-gyulladás (miokarditisz),
- kóros szívműködés (kardiomiopátia).

### **Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

- emelkedett vérnyomás a tüdőartériákban (verőerekben) (pulmonális artériás hipertónia);
- súlyos bőrkárosodás (pl. súlyos sebek, hólyagok stb.), esetleg a teljes testfelületen, amely akár életveszélyes is lehet;
- az agyszövet egyik része, az úgynevezett fehérállomány károsodása, ami életveszélyes is lehet (leukoencefalopátia).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, valamint az alumínium védőborítás és az infúziós zsák címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A véletlen aktiválástól való védelem érdekében az infúziós zsákot tartsa az alumínium védőborításban.

Az infúziós zsák aktiválása és a por feloldása után, 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén legfeljebb 48 óráig, 25 °C-on történő tárolás esetén pedig legfeljebb 6 óráig tartható el. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a TEPADINA?

- A készítmény hatóanyaga a tiotepa.

200 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel végzett feloldás után a keletkező oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

- Egyéb összetevők: nátrium-klorid és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A TEPADINA nátriumot tartalmaz”).

### Milyen a TEPADINA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A TEPADINA kétkamrás infúziós zsákban kerül forgalomba, mely 200 mg tiotepát és 200 ml 9 mg/ml (0,9%) töménységű nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmaz.

Feloldás után az infúziós zsák tiszta, színtelen oldatos infúziót tartalmaz.

Az infúziós zsák alumínium védőborításba van csomagolva.

1 db infúziós zsákot tartalmaz dobozonként.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Olaszország

Tel:+39 02 40700445

adienne@adienne.com

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

Accord Healthcare bv

Tél/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

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

**Česká republika**

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

**Danmark**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

**Eesti**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

## Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

## ELKÉSZÍTÉSI ÚTMUTATÓ

### TEPADINA 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

tiotepa

Olvassa el ezt az útmutatót a TEPADINA elkészítése és alkalmazása előtt.

## 1. CSOMAGOLÁS

200 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel végzett feloldás után a keletkező oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként. Beadás előtt a TEPADINA-t fel kell oldani.

## 2. ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS

### A TEPADINA dózisének kiszámítása

A TEPADINA-t eltérő dózisokban, hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél, haematopoieticus-össejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák.

A TEPADINA adagolása – felnőtt és gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

Szükség esetén a TEPADINA dózisát az adott alkalmazásnak megfelelően be kell állítani.

Abban az esetben, ha a kalkulált dózis 200 mg-nál több, de annak többszörösénél kevesebb, a szükséges mennyiséget TEPADINA injekciós üvegekből hozzá kell adnia a felhasználónak az erre szolgáló csatlakozón (Luer csatlakozó) keresztül (a Betegtájékoztatóban foglalt Használati útmutató 5. pontja).

Ha a kalkulált dózis kevesebb mint 200 mg, a felhasználónak el kell távolítania a mg-ban meghatározott felesleges mennyiséget a teljesen feloldott 1 mg/ml töménységű oldatból, vagy infúziós pumpát kell alkalmaznia, amelyen ml-ben beállítja a gyógyszerből beadandó mennyiséget.

### Adagolás felnőtteknél

#### *AUTOLÓG HPCT*

### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

### LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis

nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

#### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

### **Szolid tumorok**

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 2, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

#### EMLŐDAGANAT

Az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban, vagy két infúzióra elosztva, 3, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

#### PETEFÉSZEK-DAGANAT

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup> (6,76 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 500 mg/m<sup>2</sup>-t (13,51 mg/ttkg).

#### CSÍRASEJTUMOROK

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

### *ALLOGÉN HPCT*

### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m<sup>2</sup>-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 555 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

#### LYMPHOMA

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $185 \text{ mg/m}^2$ -t ( $5 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $481 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $13 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $555 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $370 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $370 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### Adagolás gyermekeknél és serdülőknél

#### *AUTOLÓG HPCT*

#### **Szolid tumorok**

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi  $150 \text{ mg/m}^2$ -től ( $6 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $350 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $14 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $1050 \text{ mg/m}^2$ -t ( $42 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -től ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $350 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $14 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3, egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $1050 \text{ mg/m}^2$ -t ( $42 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### *ALLOGÉN HPCT*

#### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $200 \text{ mg/m}^2$ -től ( $8 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### Az infúziós zsák aktiválása és feloldás

A TEPADINA 200 mg készítményt 200 ml 9 mg/ml (0,9%) töménységű nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani. A végső oldat elkészítéséhez az infúziós zsák két kamráját elválasztó, felszakítható zárat fel kell nyitni, és a kamrák tartalmát (por és oldószer) a por teljes feloldódásáig össze kell keverni.

Az oldószerrel végzett feloldás után a keletkező oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad felhasználni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha minőségromlás látható jeleit észleli.

### Alkalmazás

A TEPADINA infúziós oldatot a beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy találhatók-e benne szemcsés anyagok. A precipitátumot tartalmazó oldatot ki kell dobni.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2  $\mu\text{m}$ -es filterrel felszerelt infúziós szettet kell használni. A szűrés nem módosítja az oldat hatását.

A TEPADINA-t aseptikus körülmények között, 2-4 óráig tartó infúzióban, szobahőmérsékleten (körülbelül  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ -on) és normál fényviszonyok mellett kell beadni.

Minden infúzió előtt és után az állandó katétert át kell öblíteni körülbelül 5ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldattal.

## **3 A MEGSEMISÍTÉSRE VONATKOZÓ KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK ÉS EGYÉB, A KÉSZÍTMÉNY KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK**

### Általános

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az infúzió elkészítésének minden lépésénél szigorúan be kell tartani az aseptikus technikát, lehetőség szerint vertikális áramlású lamináris biztonsági fülke alkalmazásával. Mint más citotoxikus összetevők esetében is, a TEPADINA-oldat kezelése és elkészítése során elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért a beadandó oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa-oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

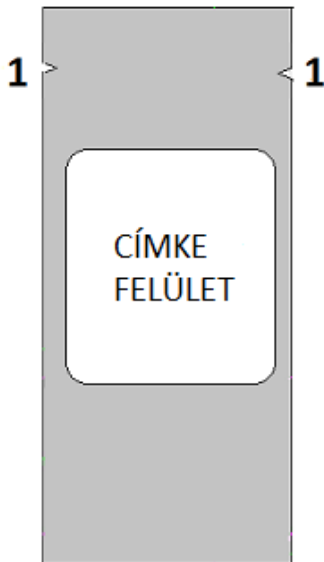
### Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

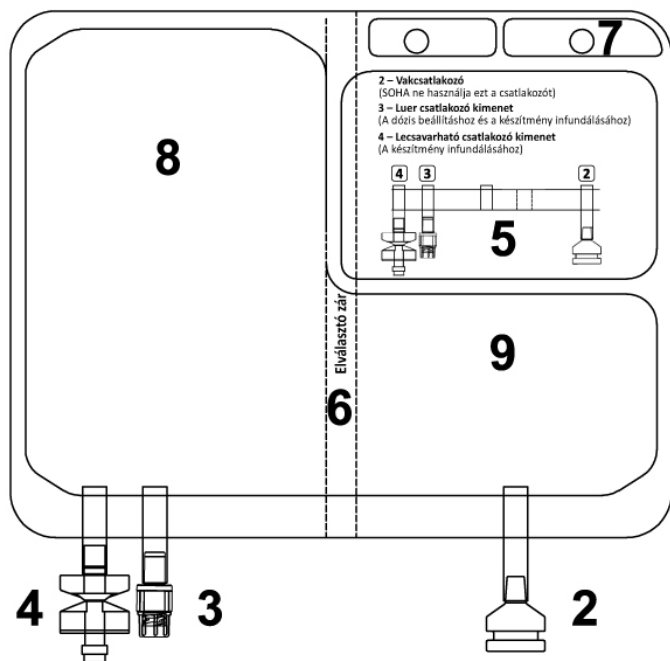
**A. ábra**

**1 – Bevágások a védőborításon**



**B. ábra**

- 2 – Vakcsatlakozó (SOHA ne használja ezt a csatlakozót)**
- 3 – Luer csatlakozó kimenet**
- 4 – Lecsavarható csatlakozó**
- 5 – Címkefelület**
- 6 – Elválasztó zár (az aktiváláshoz fel kell szakítani)**
- 7 – Nyílás az infúziós zsák felfüggesztéséhez**
- 8 – Oldószert tartalmazó kamra**
- 9 – Port tartalmazó kamra**

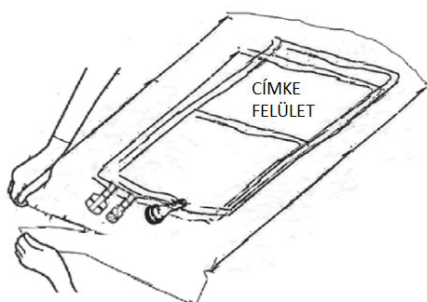




## 1 – TÁVOLÍTSA EL A VÉDŐBORÍTÁST

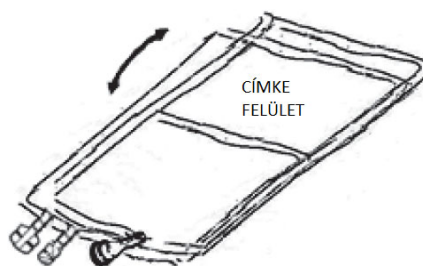
- Felnyitás előtt az infúziós zsákot helyezze tiszta, szilárd felületre.
- A csatlakozók közelében található bevágások mentén szakítsa fel a védőborítást (**A. ábra 1. pont**).
- A belső zsákhöz a védőborítás rövidebbik oldalának letépésével lehet hozzáférni, a **C. ábrán** látható módon.

**C. ábra**



- Vegye ki a kétkamrás rugalmas zsákot az alumínium védőborításból, majd a **D. ábrán** látható módon hajtsa szét.

**D. ábra**



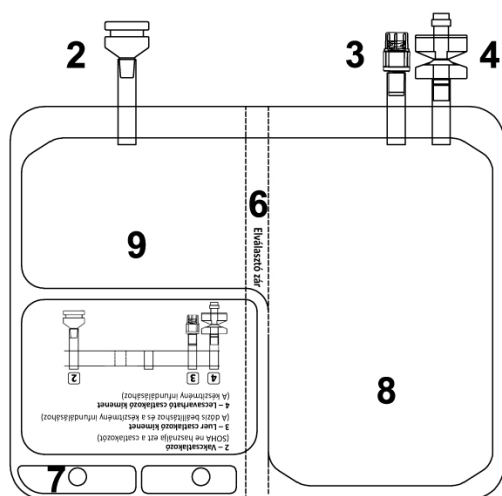
## 2 – AKTIVÁLÁS ELŐTT VEGYE SZEMÜGYRE AZ INFÚZIÓS ZSÁKOT

Az infúziós zsákot az **E. ábrán** látható módon helyezze tiszta, szilárd felületre a feliratos oldalával felfelé, úgy, hogy a csatlakozók Öntől elfelé nézzenek.

Ellenőrizze, hogy a **2., 3. vagy 4.** csatlakozóból, valamint a kamrából (**8., 9.**) nem szívárog-e folyadék vagy por.

Ellenőrizze a felszakítható elválasztó zár (**6.**) sértetlenségét, és bizonyosodjon meg arról, hogy a **9.** számú kamrában nincs folyadék.

**E. ábra**

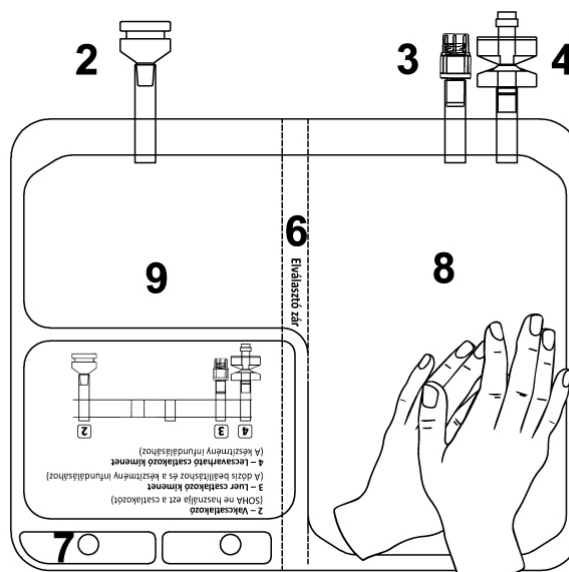


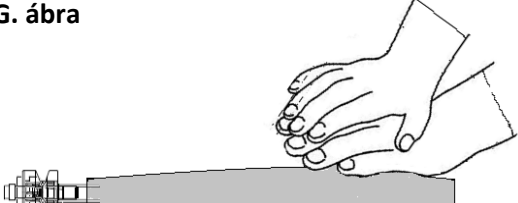
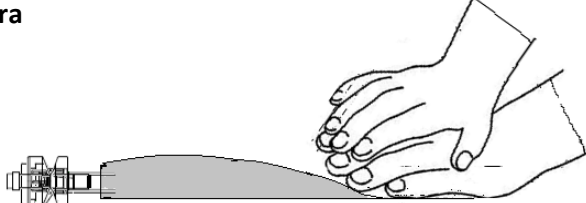

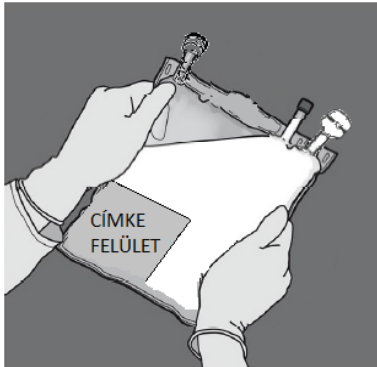
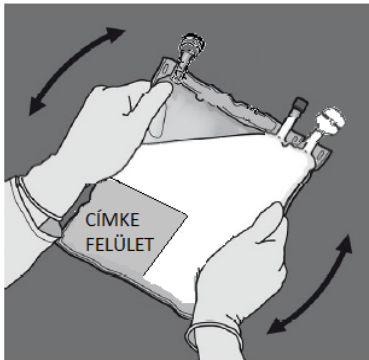
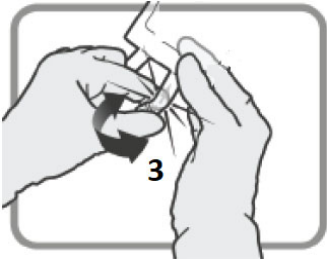
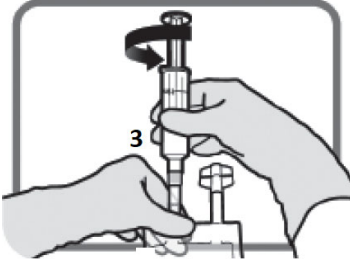
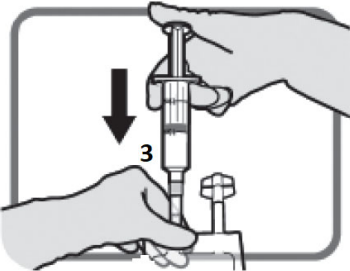
## 3 – AKTIVÁLJA AZ INFÚZIÓS ZSÁKOT

Az **F. ábrán** látható módon helyezze egymásra a két kezét a **8.** számú kamra alsó részén.

Nyomja erősen, egyenletes nyomást gyakorolva, amíg a felszakítható elválasztó zár (**6.**) nem aktiválódik teljesen (az elválasztó zár felszakadásához 5 másodpercnyi folyamatos nyomásra is szükség lehet).

**F. ábra**

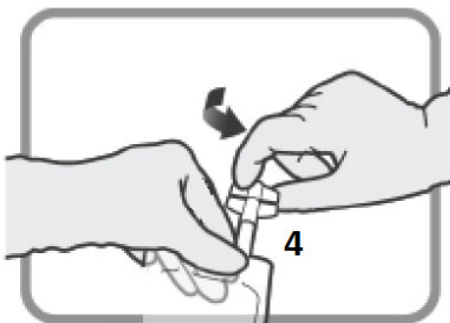


AZ INFÚZIÓS ZSÁK AKTIVÁLÁSA ELŐTT	INFÚZIÓS ZSÁK AKTIVÁLÁSA UTÁN	
<p><b>G. ábra</b></p> 	<p><b>H. ábra</b></p> 	
<p><b>NE</b> préselje vagy nyomja túl erősen.</p>	<p><b>I. ábra</b></p> 	
4 – ELLENŐRIZZE AZ INFÚZIÓS ZSÁKOT, HOGY AZ AKTIVÁLÁS MEGTÖRTÉNT-E		
<p>Ellenőrizze, hogy a <b>6.</b> számú elválasztó zár tökéletesen aktiválódott-e. Aktiváláskor a <b>8.</b> és a <b>9.</b> karma tartalma elegyedik.</p> <p><b>J. ábra</b></p> 	<p>Óvatosan keverje – egészen addig, amíg a por teljesen feloldódik.</p> <p><b>K. ábra</b></p> 	
5 – DÓZISBEÁLLÍTÁS – Kérjük, olvassa el az útmutató <b>2. pontját</b> („Adagolás és alkalmazás”), valamint <b>3. pontját</b> („A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk”).		
<p>Ha a dózis korrigálására van szükség, azonosítsa a <b>3.</b> Luer csatlakozót. Távolítsa el a Luer csatlakozóról a műanyag kupakot.</p> <p><b>L. ábra</b></p> 	<p>Az <b>M. ábrán</b> látható módon csavarja rá a Luer csatlakozós eszközt a megfelelő csatlakozóra. A <b>3.</b> csatlakozóra más (nem Luer típusú) eszközt ne csatlakoztasson.</p> <p><b>M. ábra</b></p> <p>Bizonyosodjon meg arról, hogy a csatlakozó stabilan illeszkedik a kimenetbe.</p> 	<p>A <b>2.</b> és <b>3.</b> pontban leírtak szerint állítsa be a dózist.</p> <p><b>N. ábra</b></p> <p>Miután végzett, csavarja le az eszközt. Helyezze vissza a műanyag kupakot a <b>3.</b> Luer csatlakozóra, mielőtt továbblépne az infúzió beadására.</p> 

**6. – CSATLAKOZTATÁS – Az infúziós szerelék a Luer csatlakozóval vagy átszűrőtüskével csatlakoztatható az infúziós zsákhoz**

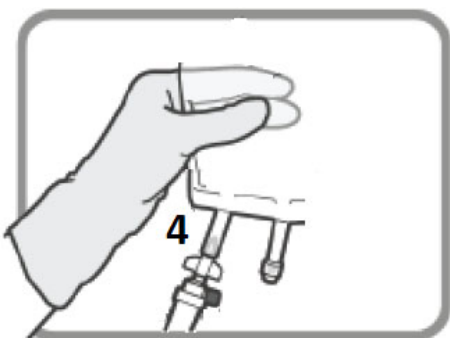
**A. OPCÍÓ – CSATLAKOZTATÁS TÜSKÉVEL**

Tüskés infúziós szerelék esetén keresse meg a **4.** lecsavarható csatlakozót. Csavarja le a műanyag kupakot, majd szűrje be a tüskét.



**O. ábra**

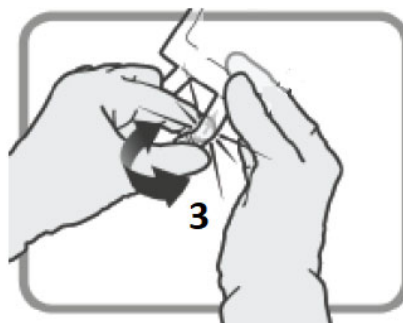
Szűrje be a tüske csatlakozót.



**P. ábra**

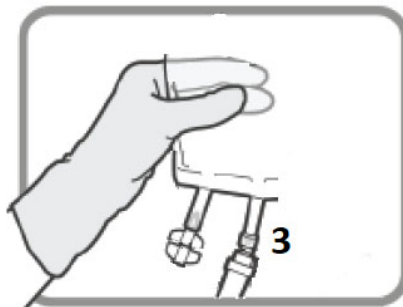
**B. OPCÍÓ – CSATLAKOZTATÁS LUER CSATLAKOZÓVAL**

Luer csatlakozós infúziós szerelék esetén keresse meg a **3.** Luer csatlakozót. Vegye le a műanyag kupakot a **3.** Luer csatlakozóról, majd csatlakoztassa a Luer csatlakozót.



**Q. ábra**

Helyezze be a Luer csatlakozót.



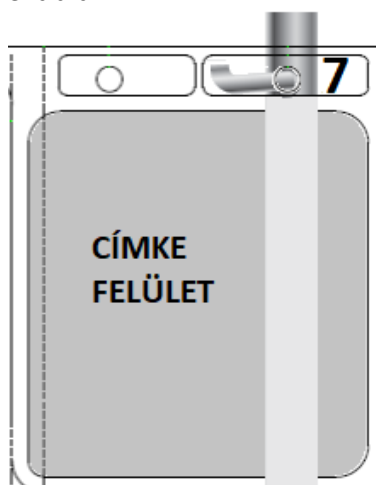
**R. ábra**

Bizonyosodjon meg arról, hogy a csatlakozó teljesen a helyén van, és stabilan illeszkedik.

**7 – AKASSZA FEL AZ INFÚZIÓS ZSÁKOT**

A **7.** számú nyílás segítségével akassza fel az infúziós zsákot.

**S. ábra**



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### TEPADINA 400 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz tiotepa

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a TEPADINA és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A TEPADINA hatóanyaga a tiotepa, amely az alkilező szerek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik.

A TEPADINA-t a betegek csontvelő-transzplantációra való előkészítésére használják. A készítmény úgy hat, hogy elpusztítja a csontvelősejteket. Ez lehetővé teszi új csontvelősejtek (vérképző őssejtek) beültetését, ami pedig a szervezetet képessé teszi egészséges vörsejtek termelésére. A TEPADINA felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazható.

#### **2. Tudnivalók a TEPADINA alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a TEPADINA-t**

- ha allergiás a tiotepára,
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet,
- ha szoptat,
- ha sárgaláz elleni, illetve élő vírust vagy baktériumot tartalmazó védőoltást kap.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Tájékoztassa orvosát, ha:

- máj- vagy veseproblémái vannak,
- szív- vagy tüdőproblémái vannak,
- rohamai/görcei (epilepszia) vannak, vagy a múltban ilyen rohamai/görcei voltak (amennyiben fenitoinnal vagy foszfenitoinnal kezelték).

Mivel a TEPADINA elpusztítja a vörsejtek előállításáért felelős csontvelősejteket, ezért a kezelés alatt rendszeres vérvizsgálaton kell átesnie, hogy ellenőrizzük a vörsejtjeinek számát.

A fertőzések megelőzése és kezelése céljából fertőzés elleni szereket kell szednie.

A TEPADINA a jövőben más típusú daganatot okozhat. Orvosa tájékoztatja majd ennek kockázatáról.

### **Egyéb gyógyszerek és a TEPADINA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Mielőtt TEPADINA-t kapna, tájékoztassa orvosát, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Terhesség alatt nem kaphat TEPADINA-t!

A Tepadina-kezelésben részesülő férfiaknak és nőknek egyaránt gondoskodniuk kell hatékony fogamzásgátlási módszerről a kezelés alatt.

Férfi betegeknek a TEPADINA-val történő kezelés ideje alatt és a kezelés befejeződése után még egy évig nem szabad gyermeket nemzeniük.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Elővigyázatosságból a kismamák nem szoptathatnak a TEPADINA-kezelés alatt.

A TEPADINA károsíthatja a férfi, illetve női termékenységet. Férfi betegek számára javasolt, hogy a terápia megkezdése előtt kérjenek tanácsot az ivarsejtek megőrzésével kapcsolatban.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A tiotepa bizonyos mellékhatásai – mint például a szédülés, a fejfájás és a homályos látás – valószínűleg befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ez érinti Önt, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

### **A TEPADINA nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 1418 mg (61,6 mmol) nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz infúziós zsákonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 70,9%-ának felnőtteknél.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a TEPADINA-t?**

Orvosa – az Ön testfelszíne vagy testtömege, illetve betegsége alapján – ki fogja számítani az Ön gyógyszeradagját.

### **Hogyan adják be Önnek a TEPADINA-t?**

A TEPADINA-t – az injekciós üveg tartalmának hígítását követően – egy szakképzett egészségügyi dolgozó adja be Önnek, vénába adott infúzió formájában. Egy infúzió 2-4 óráig fog tartani.

### **Milyen gyakran kap infúziót**

Tizenkét vagy 24 óránként fog kapni egy-egy infúziót. A kezelés akár 5 napig is eltarthat. Az infúziók beadása között eltelt idő és a kezelés időtartama az Ön betegségétől függ.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a TEPADINA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A TEPADINA-kezelés, illetve az átültetési eljárás legsúlyosabb mellékhatásai lehetnek:

- a vérben keringő sejtek számának csökkenése (ez a gyógyszer kívánt hatása, mely előkészíti az Ön szervezetét az infúzióban lévő átültetendő sejtek befogadására),
- fertőzés,
- májműködési zavarok, beleértve a máj vénájának elzáródását,
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft veruszuszt betegség),
- légzési szövődmények.

Orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vércépét és májenzimeit, hogy észlelni és kezelni tudja ezeket az eseményeket.

A TEPADINA-kezelés során különböző gyakorisággal fordulhatnak elő mellékhatások, amelyeket az alábbi módon határoztak meg:

### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)**

- fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság,
- az egész szervezet gyulladós állapota (szepszis),
- a fehérvérsejtszám, vérlemezkészám és vörösvértestszám csökkenése (anémia),
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft verzusz hoszt betegség),
- szédülés, fejfájás, homályos látás,
- a test kontrollálhatatlan remegése (görcsroham),
- bizsergő, szűrő, zsibbadó érzés (pareztézia),
- a mozgás képességének részleges elvesztése,
- szívmegállás,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- a szájüreg nyálkahártyájának gyulladása (mukozitisz),
- gyomor-, nyelöcső-, illetve bélirritáció,
- vastagbélgyulladás,
- étvágytalanság, étvágycsökkenés,
- magas vércukorszint,
- bőrkiütés, viszketés, hámlás,
- a bőr színének elváltozása (nem keverendő össze a sárgasággal – lásd lentebb),
- bőr kivörösödése (eritéma),
- hajhullás,
- a hát fájdalma, hasi fájdalom, fájdalom,
- izom- és ízületi fájdalom,
- a szív kóros elektromos működése (arritmia),
- a tüdő szövetének gyulladása,
- a máj megnagyobbodása,
- megváltozott szervműködés,
- májvéna-elzáródás,
- a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- halláskárosodás,
- nyirokér-elzáródás,
- magas vérnyomás,
- máj-, vese- és emésztőrendszeri enzimek mennyiségének növekedése,
- kóros vérelektrolit-szint,
- testtömeg-gyarapodás,
- láz, általános gyengeség, hidegrázás,
- vérzés,
- orrvérzés,
- folyadék-visszatartás következtében kialakuló általános duzzanat (ödéma),
- fájdalom vagy gyulladás az infúzió beadásának a helyén,
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás),
- a hímivarsejtek számának csökkenése,
- hüvelyi vérzés,
- menstruáció kimaradása (amenorrea),
- emlékezetvesztés,
- a testtömeg-gyarapodás vagy magasságbeli növekedés elmaradása,
- a húgyhólyag működési zavara,
- csökkent tesztoszterontermelés,
- a pajzsmirigyhormon elégtelen termelődése,
- az agyalapi mirigy elégtelen működése,
- zavart állapot.

### **Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb egyet érinthet)**

- szorongás, zavartság,
- az agy valamelyik artériájának kóros kidudorodása (intrakraniális aneurizma),
- emelkedett kreatininszint,
- allergiás reakciók,
- érelzáródás (embólia),
- szívritmuszavar,
- szívelégtelenség,
- a szív- és az érrendszer elégtelen működése,
- oxigénhiány,
- folyadék felhalmozódás a tüdőben (tüdőödéma),
- tüdővérzés,
- légzésleállás,
- vér megjelenése a vizeletben (hematuria) és közepesen súlyos vesekárosodás,
- húgyhólyaggyulladás,
- vizelési nehézség és a vizelet mennyiségének csökkenése (dizuria és oliguria),
- a nitrogéntartalmú összetevők szintjének növekedése a vérben (emelkedett karbamidnitrogén-szint a vérben),
- szürkehályog,
- májkárosodás,
- agyvérzés,
- köhögés,
- székrekedés és enyhe gyomorbántalom,
- bélelzáródás,
- gyomorátfűródás,
- izomtónus-változások,
- izommozgások koordinációjának nagyfokú zavara,
- véraláfutások az alacsony vérlemezkeszám miatt,
- menopauzára jellemző tünetek,
- rosszindulatú daganat (második primer daganat),
- kóros agyműködés,
- férfi és női terméketlenség.

### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb egyet érinthet)**

- a bőr gyulladása és hámlása (eritrodermás pszoriázis),
- delírium, idegesség, hallucinációk, izgatottság,
- gyomor-bélrendszeri fekély,
- szívizom-gyulladás (miokarditisz),
- kóros szívműködés (kardiomiopátia).

### **Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

- emelkedett vérnyomás a tüdőartériákban (verőerekben) (pulmonális artériás hipertónia);
- súlyos bőrkárosodás (pl. súlyos sebek, hólyagok stb.), esetleg a teljes testfelületen, amely akár életveszélyes is lehet;
- az agyszövet egyik része, az úgynevezett fehérállomány károsodása, ami életveszélyes is lehet (leukoencefalopátia).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a TEPADINA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, valamint az alumínium védőborítás és az infúziós zsák címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A véletlen aktiválástól való védelem érdekében az infúziós zsákot tartsa az alumínium védőborításban.

Az infúziós zsák aktiválása és a por feloldása után, 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén legfeljebb 48 óráig, 25 °C-on történő tárolás esetén pedig legfeljebb 6 óráig tartható el. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a TEPADINA?

- A készítmény hatóanyaga a tiotepa.

400 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel végzett feloldás után a keletkező oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

- Egyéb összetevők: nátrium-klorid és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A TEPADINA nátriumot tartalmaz”).

### Milyen a TEPADINA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A TEPADINA kétkamrás infúziós zsákban kerül forgalomba, mely 400 mg tiotepát és 400 ml 9 mg/ml (0,9%) töménységű nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmaz.

Feloldás után az infúziós zsák tiszta, színtelen oldatos infúziót tartalmaz.

Az infúziós zsák alumínium védőborításba van csomagolva.

1 db infúziós zsákot tartalmaz dobozonként.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Olaszország

Tel:+39 02 40700445

adienne@adienne.com

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

Accord Healthcare bv

Tél/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

Tél/Tel: +32 51 79 40 12



**Česká republika**

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

**Danmark**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

**Eesti**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

## Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

## ELKÉSZÍTÉSI ÚTMUTATÓ

### TEPADINA 400 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

tiotepa

Olvassa el ezt az útmutatót a TEPADINA elkészítése és alkalmazása előtt.

## 1. CSOMAGOLÁS

400 mg tiotepát tartalmaz infúziós zsákonként.

Az oldószerrel végzett feloldás után a keletkező oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként. Beadás előtt a TEPADINA-t fel kell oldani.

## 2. ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS

### A TEPADINA dózisének kiszámítása

A TEPADINA-t eltérő dózisokban, hematológiai betegségeken szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél, haematopoieticus-össejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák.

A TEPADINA adagolása – felnőtt és gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

Szükség esetén a TEPADINA dózisát az adott alkalmazásnak megfelelően be kell állítani.

Abban az esetben, ha a kalkulált dózis 400 mg-nál több, de annak többszörösénél kevesebb, a szükséges mennyiséget TEPADINA injekciós üvegekből hozzá kell adnia a felhasználónak az erre szolgáló csatlakozón (Luer csatlakozó) keresztül (a Betegtájékoztatóban foglalt Használati útmutató 5. pontja).

Ha a kalkulált dózis kevesebb mint 400 mg, a felhasználónak el kell távolítania a mg-ban meghatározott felesleges mennyiséget a teljesen feloldott 1 mg/ml töménységű oldatból, vagy infúziós pumpát kell alkalmaznia, amelyen ml-ben beállítja a gyógyszerből beadandó mennyiséget.

### Adagolás felnőtteknél

#### *AUTOLÓG HPCT*

### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

### LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve

szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI LYMPHOMA

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

#### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

### **Szolid tumorok**

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 2, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

#### EMLŐDAGANAT

Az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban, vagy két infúzióra elosztva, 3, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

#### PETEFÉSZEK-DAGANAT

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup> (6,76 mg/ttkg/nap), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 500 mg/m<sup>2</sup>-t (13,51 mg/ttkg).

#### CSÍRASEJTUMOROK

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

### *ALLOGÉN HPCT*

### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m<sup>2</sup>-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 555 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

#### LYMPHOMA

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### MYELOMA MULTIPLEX

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $185 \text{ mg/m}^2$ -t ( $5 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $185 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $481 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $13 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $555 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $370 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $370 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### Adagolás gyermekeknél és serdülőknél

#### *AUTOLÓG HPCT*

#### **Szolid tumorok**

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi  $150 \text{ mg/m}^2$ -től ( $6 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $350 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $14 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $1050 \text{ mg/m}^2$ -t ( $42 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -től ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $350 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $14 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egyszeri infúzióban, 3, egymást követő napon, az autológ HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az  $1050 \text{ mg/m}^2$ -t ( $42 \text{ mg/ttkg}$ ).

#### *ALLOGÉN HPCT*

#### **Hematológiai kórképek**

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$ -től ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### LEUKAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### THALASSAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $200 \text{ mg/m}^2$ -től ( $8 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) napi  $250 \text{ mg/m}^2$ -ig ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ) terjed, amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### REFRAKTER CYTOPENIA

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $375 \text{ mg/m}^2$ -t ( $15 \text{ mg/ttkg}$ ).

### GENETIKAI KÓRKÉPEK

Az ajánlott dózis napi  $125 \text{ mg/m}^2$  ( $5 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### SARLÓSEJTES ANAEMIA

Az ajánlott dózis napi  $250 \text{ mg/m}^2$  ( $10 \text{ mg/ttkg/nap}$ ), amit napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt kell beadni, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a  $250 \text{ mg/m}^2$ -t ( $10 \text{ mg/ttkg}$ ).

### Az infúziós zsák aktiválása és feloldás

A TEPADINA 400 mg készítményt 400 ml 9 mg/ml (0,9%) töménységű nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani. A végső oldat elkészítéséhez az infúziós zsák két kamráját elválasztó, felszakítható zárat fel kell nyitni, és a kamrák tartalmát (por és oldószer) a por teljes feloldódásáig össze kell keverni.

Az oldószerrel végzett feloldás után a keletkező oldat 1 mg tiotepát tartalmaz milliliterenként.

Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad felhasználni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha minőségromlás látható jeleit észleli.

### Alkalmazás

A TEPADINA infúziós oldatot a beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy találhatók-e benne szemcsés anyagok. A precipitátumot tartalmazó oldatot ki kell dobni.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2  $\mu\text{m}$ -es filterrel felszerelt infúziós szettet kell használni. A szűrés nem módosítja az oldat hatását.

A TEPADINA-t aseptikus körülmények között, 2-4 óráig tartó infúzióban, szobahőmérsékleten (körülbelül  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ -on) és normál fényviszonyok mellett kell beadni.

Minden infúzió előtt és után az állandó katétert át kell öblíteni körülbelül 5ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldattal.

## **3 A MEGSEMISÍTÉSRE VONATKOZÓ KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK ÉS EGYÉB, A KÉSZÍTMÉNY KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK**

### Általános

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az infúzió elkészítésének minden lépésénél szigorúan be kell tartani az aseptikus technikát, lehetőség szerint vertikális áramlású lamináris biztonsági fülke alkalmazásával. Mint más citotoxikus összetevők esetében is, a TEPADINA-oldat kezelése és elkészítése során elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért a beadandó oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa-oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

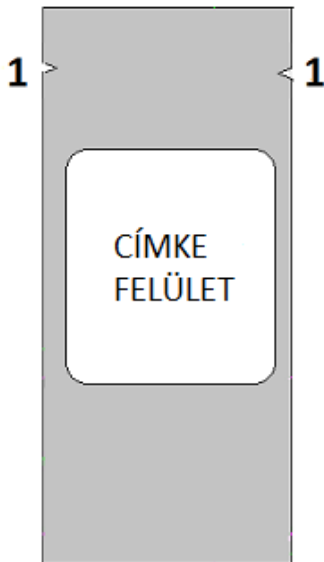
### Megsemmisítés

A TEPADINA egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

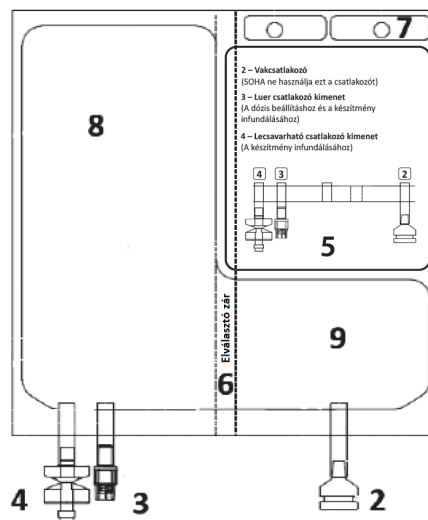
**A. ábra**

**1 – Bevágások a védőborításon**



**B. ábra**

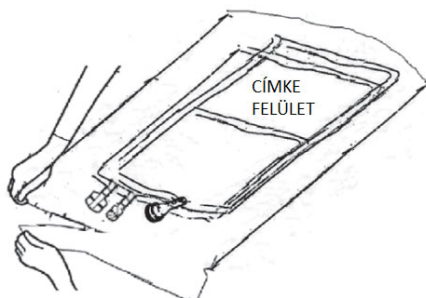
- 2 – Vakcsatlakozó (SOHA ne használja ezt a csatlakozót)**
- 3 – Luer csatlakozó kimenet**
- 4 – Lecsavarható csatlakozó**
- 5 – Címkefelület**
- 6 – Elválasztó zár (az aktiváláshoz fel kell szakítani)**
- 7 – Nyílás az infúziós zsák felfüggesztéséhez**
- 8 – Oldószert tartalmazó kamra**
- 9 – Port tartalmazó kamra**



**1 – TÁVOLÍTSA EL A VÉDŐBORÍTÁST**

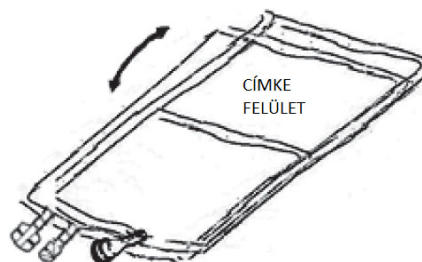
- d)** Felnyitás előtt az infúziós zsákot helyezze tiszta, szilárd felületre.
- e)** A csatlakozók közelében található bevágások mentén szakítsa fel a védőborítást (**A. ábra 1. pont**).
- f)** A belső zsákhöz a védőborítás rövidebbik oldalának letépesésével lehet hozzáférni, a **C. ábrán** látható módon.

**C. ábra**



- b)** Vegye ki a kétkamrás rugalmas zsákot az alumínium védőborításból, majd a **D. ábrán** látható módon hajtsa szét.

**D. ábra**



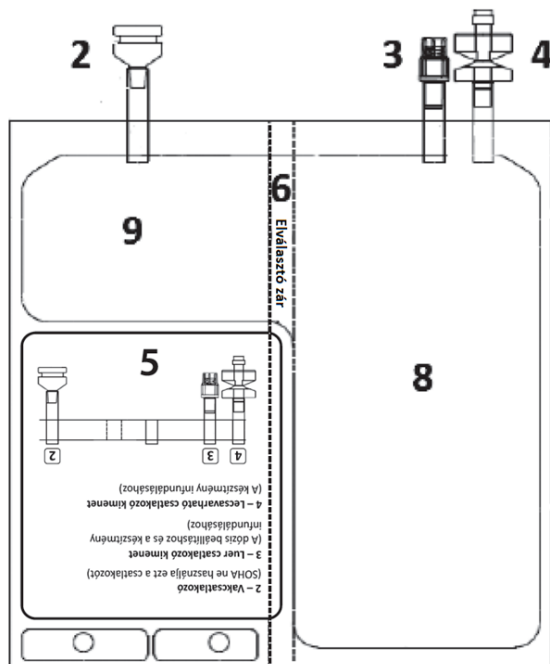
## 2 – AKTIVÁLÁS ELŐTT VEGYE SZEMÜGYRE AZ INFÚZIÓS ZSÁKOT

Az infúziós zsákokat az **E. ábrán** látható módon helyezze tiszta, szilárd felületre a feliratos oldalával felfelé, úgy, hogy a csatlakozók Öntől elfelé nézzenek.

Ellenőrizze, hogy a **2.**, **3.** vagy **4.** csatlakozóból, valamint a kamrákból (**8.**, **9.**) nem szivárog-e folyadék vagy por.

Ellenőrizze a felszakítható elválasztó zár (**6.**) sértetlenségét, és bizonyosodjon meg arról, hogy a **9.** számú kamrában nincs folyadék.

### E. ábra

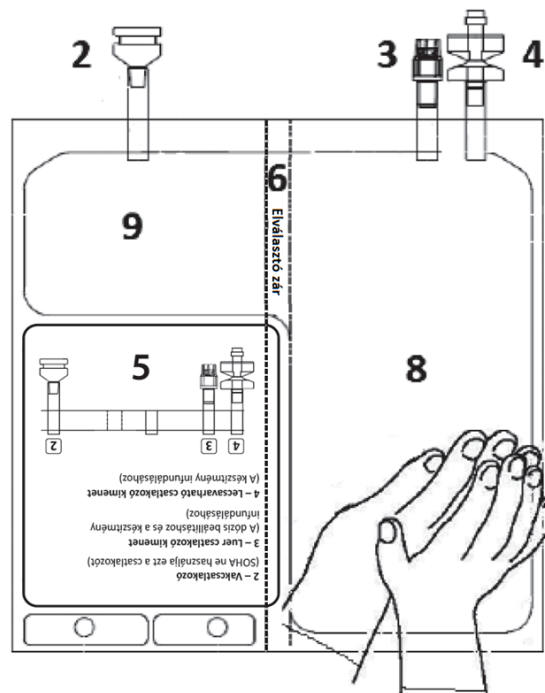


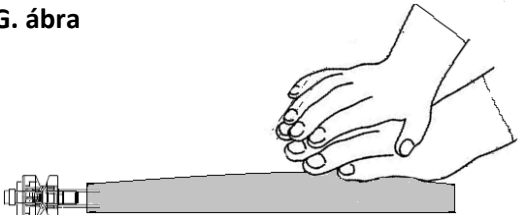
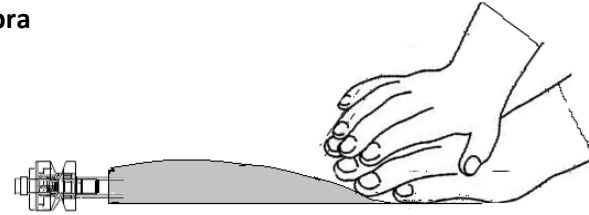
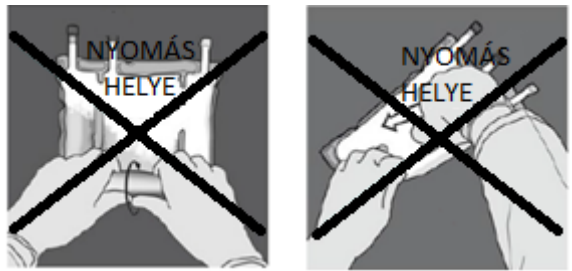
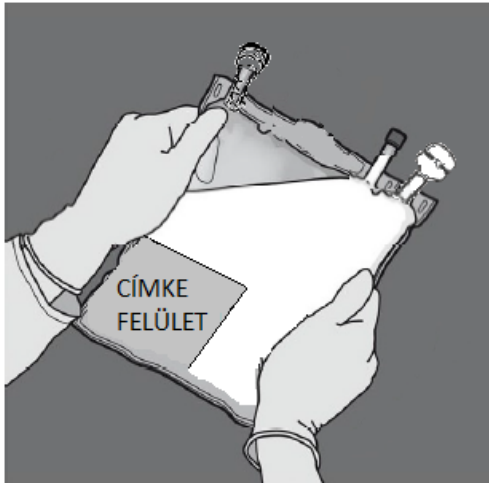
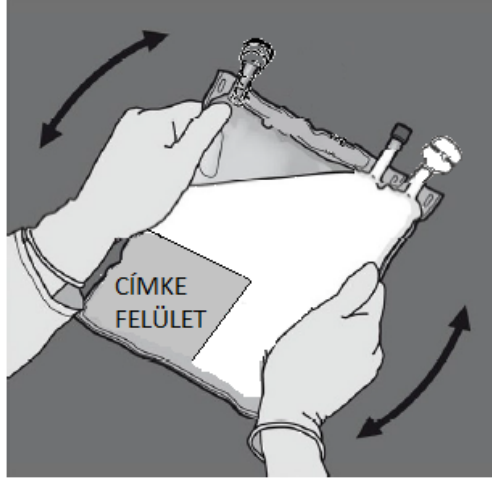
## 3 – AKTIVÁLJA AZ INFÚZIÓS ZSÁKOT

Az F. ábrán látható módon helyezze egymásra a két kezét a **8.** számú kamra alsó részén.

Nyomja erősen, egyenletes nyomást gyakorolva, amíg a felszakítható elválasztó zár (**6.**) nem aktiválódik teljesen (az elválasztó zár felszakadásához 5 másodpercnyi folyamatos nyomásra is szükség lehet).

### F. ábra

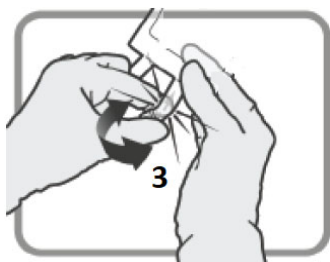


AZ INFÚZIÓS ZSÁK AKTIVÁLÁSA ELŐTT	INFÚZIÓS ZSÁK AKTIVÁLÁSA UTÁN
<p>G. ábra</p> 	<p>H. ábra</p> 
<p>NE préselje vagy nyomja túl erősen.</p>	<p>I. ábra</p> 
4 – ELLENŐRIZZE AZ INFÚZIÓS ZSÁKOT, HOGY AZ AKTIVÁLÁS MEGTÖRTÉNT-E	
<p>Ellenőrizze, hogy a 6. számú elválasztó zár tökéletesen aktiválódott-e. Aktiváláskor a 8. és a 9. karma tartalma elegyedik.</p> <p>J. ábra</p> 	<p>Óvatosan keverje – egészen addig, amíg a por teljesen feloldódik.</p> <p>K. ábra</p> 



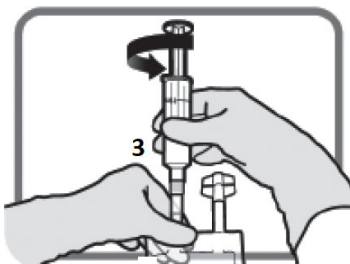
**5 – DÓZISBEÁLLÍTÁS – Kérjük, olvassa el az útmutató 2. pontját („Adagolás és alkalmazás”), valamint 3. pontját („A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk”).**

Ha a dózis korrigálására van szükség, azonosítsa a **3.** Luer csatlakozót. Távolítsa el a Luer csatlakozóról a műanyag kupakot.



**L. ábra**

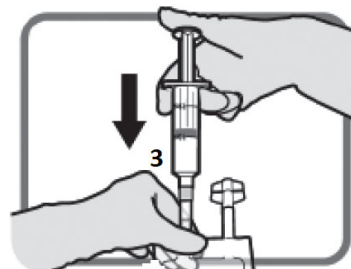
Az **M. ábrán** látható módon csavarja rá a Luer csatlakozós eszközt a megfelelő csatlakozóra. A **3.** csatlakozóra más (nem Luer típusú) eszközt ne csatlakoztasson.



**M. ábra**

Bizonyosodjon meg arról, hogy a csatlakozó stabilan illeszkedik a kimenetbe.

A **2.** és a **3.** pontban leírtak szerint állítsa be a dózist.



**N. ábra**

Miután végzett, csavarja le az eszközt.

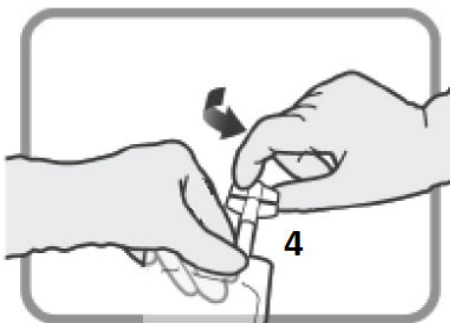
Helyezze vissza a műanyag kupakot a **3.** Luer csatlakozóra, mielőtt továbblépne az infúzió beadására.

**6. – CSATLAKOZTATÁS – Az infúziós szerelék a Luer csatlakozóval vagy átszűrőtűskével csatlakoztatható az infúziós zsákhoz**

**A. OPCÍÓ – CSATLAKOZTATÁS TÜSKÉVEL**

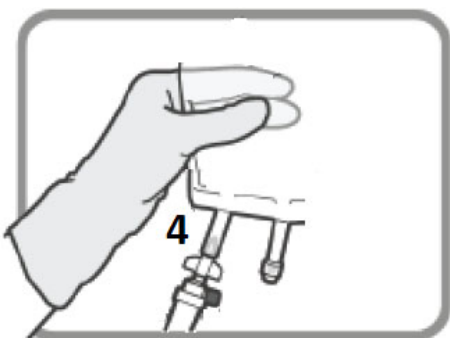
Tűskés infúziós szerelék esetén keresse meg a **4.** lecsavarható csatlakozót.

Csavarja le a műanyag kupakot, majd szűrje be a tűskét.



**O. ábra**

Szűrje be a tűske csatlakozót.

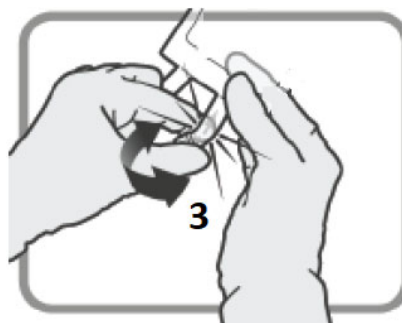


**P. ábra**

**B. OPCÍÓ – CSATLAKOZTATÁS LUER CSATLAKOZÓVAL**

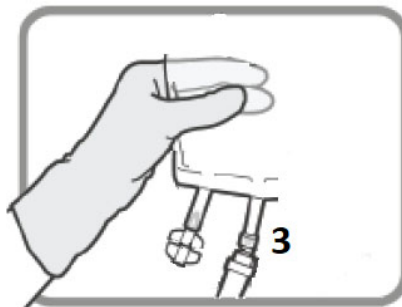
Luer csatlakozós infúziós szerelék esetén keresse meg a **3.** Luer csatlakozót.

Vegye le a műanyag kupakot a **3.** Luer csatlakozóról, majd csatlakoztassa a luer csatlakozót.



**Q. ábra**

Helyezze be a Luer csatlakozót.



**R. ábra**

Bizonyosodjon meg arról, hogy a csatlakozó teljesen a helyén van, és stabilan illeszkedik.

**7 – AKASSZA FEL AZ INFÚZIÓS ZSÁKOT**

A **7.** számú nyílás segítségével akassza fel az infúziós zsákot.

**S. ábra**

