

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPADINA 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
TEPADINA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

TEPADINA 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Viens flakons ar pulveri satur 15 mg tiotepas (thiotepa).
Pēc izšķīdināšanas ar 1,5 ml ūdens injekcijām viens ml šķīduma satur 10 mg tiotepas (10 mg/ml).

TEPADINA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Viens flakons ar pulveri satur 100 mg tiotepas (thiotepa).
Pēc izšķīdināšanas ar 10 ml ūdens injekcijām viens ml šķīduma satur 10 mg tiotepas (10 mg/ml).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Balts kristālisks pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

TEPADINA ir indicētas lietošanai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem:

- ar visa ķermeņa apstarošanu (*total body irradiation*; TBI) vai bez tās kā sagatavojoša terapija pirms allogēnas vai autologas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*haematopoietic progenitor cell transplantation*; HPCT) hematoloģisku slimību gadījumā pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem;
- kad ķīmijterapija ar lielām devām un HPCT atbalstu ir piemērota norobežotu audzēju ārstēšanai pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

TEPADINA lietošana ir jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze sagatavojošas terapijas veikšanā pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas.

Devas

TEPADINA lieto dažādās devās, kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, pacientiem ar hematoloģiskām slimībām vai norobežotiem audzējiem pirms HPCT.

TEPADINA deva pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ir norādīta atbilstoši HPCT veidam (autologa vai allogēna) un slimībai.

Pieaugušie

AUTOLOGA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CENTRĀLĀ NERVU SISTĒMAS (CNS) LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu divas līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

KRŪTS VĒZIS

Ieteicamā deva ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu trīs līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

OLNĪCU VĒZIS

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 500 mg/m² (13,51 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

DZIMUMŠŪNU AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 185 mg/m² (5 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā vienu līdz divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Pediatriskā populācija

AUTOLOGA HPCT

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 150 mg/m² dienā (6 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir robežās no 200 mg/m² dienā (8 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

REZISTENTA CITOPĒNIJA

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ĢENĒTISKAS SLIMĪBAS

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

SIRPJSŪNU ANĒMIJA

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Tā kā tiotepa un tās metabolīti maz izdalās ar urīnu, devas pielāgošana pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju nav nepieciešama. Tomēr ir ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tiotepa pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tā kā tiotepa tiek metabolizēta galvenokārt aknās, lietojot tiotepa pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība. Īslaicīgu aknu darbības raksturlielumu pārmaiņu gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Tiotepa lietošana gados vecākiem cilvēkiem nav īpaši pētīta. Tomēr klīniskos pētījumos daļa pacientu pēc 65 gadu vecuma saņēma tādu pašu kumulatīvo devu kā citi pacienti. Uzskatīja, ka devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

TEPADINA ir jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam 2–4 stundu ilgās intravenozas infūzijas veidā caur centrālo venozo katetru.

Katrs flakons jāatšķaida ar 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) vai 10 ml (TEPADINA 100 mg) sterila ūdens injekcijām. Kopējais šķīduma daudzums pirms lietošanas jāatšķaida ar 500 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (1 000 ml, ja deva ir lielāka par 500 mg). Bērniem, ja deva ir mazāka par 250 mg, jālieto atbilstošs 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām daudzums, lai iegūtu galīgo TEPADINA koncentrāciju 0,5 - 1 mg/ml robežās. Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un turpmāku atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Tādēļ, sagatavojot šķīdumu infūzijām, ir ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu.

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar dzeltenā drudža vakcīnu un dzīvām vīrusu un baktēriju vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšana ar tiotepa ieteicamajā devā un pēc ieteiktās shēmas izraisa izteiktu kaulu smadzeņu nomākumu visiem pacientiem. Var rasties smaga granulocitopēnija, trombocitopēnija, anēmija vai jebkāda šo reakciju kombinācija. Ārstēšanas laikā un līdz stāvokļa normalizēšanās brīdim bieži ir jāveic asins analīzes, tostarp jānosaka leukocitārā formula un trombocītu skaits. Atbilstoši

medicīniskajām indikācijām ir jāveic trombocītu un eritrocītu atbalsta terapija, kā arī jālieto augšanas faktori, piemēram, granulocītu koloniju stimulējošais faktors (*granulocyte-colony stimulating factor*; G-CSF). Ārstēšanas laikā ar tiotepu un vismaz 30 dienas pēc transplantācijas ir ieteicams katru dienu noteikt leukocītu un trombocītu skaitu.

Infekciju profilaksei un ārstēšanai neitropēnijas periodā ir ieteicama profilaktiska vai empīriskā pretinfekcijas līdzekļu (pret baktērijām, sēnītēm, vīrusiem) lietošana.

Tiotepa pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tā kā tiotepa tiek metabolizēta galvenokārt aknās, lietojot tiotepa pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība. Ārstējot šādus pacientus, pēc transplantācijas ir ieteicams regulāri kontrolēt transamināžu, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna līmeni serumā, lai agrīni konstatētu hepatotoksicitāti.

Pacientiem, kas iepriekš saņēmuši staru terapiju, trīs vai vairāk ķīmijterapijas ciklus vai kam iepriekš veikta cilmes šūnu transplantācija, var būt paaugstināts aknu vēnu oklūzijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kam anamnēzē ir sirds slimības, un pacientiem, kas saņem tiotepu, regulāri ir jākontrolē sirds darbība.

Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kam anamnēzē ir nieru slimības, un terapijas laikā ar tiotepu ir jāapsver regulāra nieru darbības uzraudzība.

Tiotepa var izraisīt toksisku ietekmi uz plaušām, kas var papildināt citu citotoksisko līdzekļu (busulfāna, fludarabīna un ciklofosfamīda) iedarbību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iepriekš veikta galvas smadzeņu apstarošana vai kraniospināla apstarošana var veicināt smagas toksicitātes reakcijas (piemēram, encefalopātiju).

Pacientam ir jāsniedz paskaidrojumi par paaugstinātu sekundāra ļaundabīga audzēja risku, lietojot tiotepu, kas ir zināms kancerogēns cilvēkiem.

Lietošana vienlaicīgi ar dzīvām novājinātām vakcīnām (izņemot dzeltenā drudža vakcīnas), fenitoīnu un fosfenitoīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiotepu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ciklofosfamīdu, ja abas zāles tiek izmantotas vienam un tam pašam sagatavojošās terapijas kursam. TEPADINA jāievada pēc ciklofosfamīda infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi tiotepu un CYP2B6 vai CYP3A4 inhibitorus, ir jāveic rūpīga pacientu klīniskā uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tāpat kā lielākā daļa alkilējošo līdzekļu, tiotepa var ietekmēt vīriešu vai sieviešu auglību. Vīriešiem ir jānoskaidro spermas kriokonservācijas iespējas pirms terapijas uzsākšanas, un viņi nedrīkst radīt bērnu terapijas laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiska mijiedarbība ar tiotepu

Dzīvu vīrusu un baktēriju vakcīnas nedrīkst lietot pacientam, kas saņem imūnsupresīvu ķīmijterapijas līdzekli, un starp terapijas pārtraukšanu un vakcināciju jābūt vismaz trīs mēnešus ilgam starplaikam.

Tiotepu iespējams metabolizēt CYP2B6 un CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar CYP2B6 inhibitoriem (piemēram, klopīdogrelu un tiklopidīnu) vai CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem, tādiem makrolīdiem kā eritromicīns, klaritromicīns, telitromicīns un proteāzes inhibitori) var palielināt tiotepa koncentrāciju plazmā un, iespējams, samazināt aktīvā metabolīta TEPA koncentrāciju. Lietošana vienlaicīgi ar citohroma P450 induktoriem (piemēram, rifampicīnu,

karbamazepīnu, fenobarbitālu) var pastiprināt tiotepa metabolismu, palielinot aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi tiotepu un šīs zāles, ir jāveic rūpīga pacienta klīniska uzraudzība.

Tiotepa ir vājš CYP2B6 inhibitors, un tādējādi tas var palielināt CYP2B6 metabolizēto vielu, piemēram, ifosfamīda, tamoksifēna, bupropiona, efavirenza un ciklofosfamīda, koncentrāciju plazmā. CYP2B6 katalizē ciklofosfamīda metabolisko pārveidošanos par tā aktīvo formu 4-hidroksiciklofosfamīdu (4-hydroxycyclophosphamide; 4-OHCP), tādēļ lietošana vienlaicīgi ar tiotepu var samazināt aktīvā 4-OHCP koncentrāciju. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi tiotepu un šīs zāles, ir jāveic klīniska uzraudzība.

Kombinācijas, kuru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta

Dzeltenā drudža vakcīna: letālas ģeneralizētas vakcinācijas izraisītas slimības risks.

Kopumā dzīvu vīrusu un baktēriju vakcīnas nedrīkst lietot pacientam, kas saņem imūnsupresīvu ķīmijterapijas līdzekli, un starp terapijas pārtraukšanu un vakcināciju ir jābūt vismaz trīs mēnešus ilgam starplaikam.

Kombinācijas, kuru vienlaicīgi lietošana nav ieteicama

Dzīvas novājinātas vakcīnas (izņemot dzelteno drudzi): sistēmiskas, iespējams, letālas slimības risks. Šis risks ir paaugstināts cilvēkiem, kuriem jau ir nomākta imunitāte pamatslimības dēļ.

Ja iespējams, ir jāizmanto inaktivētu vīrusu vakcīna (poliomielīts).

Fenitoīns: krampju paasinājuma risks, ko izraisa fenitoīna uzsūkšanās samazināšanās gremošanas traktā citotoksiskā līdzekļa dēļ vai toksicitātes pastiprināšanās risks un citotoksiskā līdzekļa efektivitātes zudums, ko izraisa palielināts fenitoīna metabolisms aknās.

Kombinācijas, kuras vienlaicīgi jālieto piesardzīgi

Ciklosporīns, takrolīms: pārmērīgs imūnās sistēmas nomākums ar limfoprolifērācijas risku.

Alkilējoši ķīmijterapijas līdzekļi, tostarp tiotepa, nomāc pseidoholīnesterāzes darbību plazmā par 35–70%. Sukcīnīlholīna iedarbība var paildzināties par 5–15 minūtēm.

Tiotepu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ciklofosfamīdu, ja abas zāles tiek izmantotas vienam un tam pašam sagatavojošās terapijas kursam. TEPADINA ir jāievada pēc ciklofosfamīda infūzijas pabeigšanas.

Lietojo tiotepu vienlaicīgi ar citiem mielosupresīviem vai mielosistiskiem līdzekļiem (t.i., ciklofosfamīdu, melfalānu, busulfānu, fludarabīnu, treosulfānu), var palielināties hematoloģisko blakusparādību risks, jo pārklājas šo zāļu toksiskā iedarbība.

Visiem citotoksiskiem līdzekļiem raksturīgā mijiedarbība

Tā kā ļaundabīgas slimības gadījumā ir paaugstināts trombotisku traucējumu risks, bieži tiek lietoti antikoagulantī. Lielā koagulācijas stāvokļa mainība cilvēkam ļaundabīgas slimības gadījumā un iespējamā mijiedarbība starp iekšķīgi lietojamiem antikoagulantīem un pretvēža ķīmijterapijas līdzekļiem nosaka nepieciešamību palielināt INR (Starptautiskā standartizētā koeficienta) kontrolēšanas biežumu, ja pacientu ir paredzēts ārstēt ar perorāliem antikoagulantīem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ir jālieto efektīva kontracepcijas metode un pirms ārstēšanas sākšanas ir jāveic grūtniecības tests. Vīriešu dzimuma pacienti nedrīkst radīt bērnu terapijas laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Datu par tiotepa lietošanu grūtniecības laikā nav. Preklīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka tiotepa, tāpat kā vairums alkilējošo līdzekļu, izraisa embrija vai augļa bojāeju un teratogēnu ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ tiotepa ir kontrindicēta grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tiotepa izdalās mātes pienā. Farmakoloģisko īpašību dēļ un ņemot vērā zāļu iespējamo toksisko ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, bērna barošana ar krūti ārstēšanas laikā ar tiotepu ir kontrindicēta.

Fertilitāte

Tāpat kā lielākā daļa alkilējošo līdzekļu, tiotepa var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Vīriešu dzimuma pacientiem ir jānoskaidro spermas kriokonservācijas iespējas pirms terapijas uzsākšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TEPADINA būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo spēju var ietekmēt konkrētas nelabvēlīgas reakcijas uz tiotepa lietošanu, piemēram, reibonis, galvassāpes un neskaidra redze.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tiotepa drošums ir vērtēts, pārskatot ziņojumus par nevēlamām blakusparādībām, kas pieejami publicētajos klīnisko pētījumu datos. Šajos pētījumos tiotepu sagatavojošai terapijai pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas saņēma kopumā 6 588 pieaugušie pacienti un 902 pediatrikie pacienti.

Nopietnu toksisku ietekmi, kas skāra asinis, aknas un elpošanas sistēmu, uzskatīja par paredzamām sagatavojošās terapijas un transplantācijas procesa sekām. Tā ietvēra infekcijas un transplantāta reakciju pret saimnieku (*graft-versus host disease*; GvHD), kas, lai gan ne tiešs, tomēr bija galvenais saslimstības un mirstības cēlonis, īpaši allogēnas HPCT gadījumā.

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot dažāda veida sagatavojošu terapiju, tostarp tiotepu, ir infekcijas, citopēnija, akūta GvHD un hroniska GvHD, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemorāģisks cistīts un gļotādas iekaisums.

Leikoencefalopātija

Pieaugušiem un pediatrijas pacientiem, kuriem iepriekš vairākkārt veikta ķīmijterapija, tostarp ārstēšana ar metotreksātu un staru terapija, pēc ārstēšanas ar tiotepu ir novēroti leikoencefalopātijas gadījumi. Dažos gadījumos iznākums bija letāls.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pieaugušie

Nevēlamās blakusparādības, kuras uzskatīja par vismaz iespējami saistītām ar tiotepu saturošu sagatavojošu terapiju un par kurām saistībā ar pieaugušiem pacientiem ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, ir norādītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums definēts šādi:
ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Palielināta uzņēmība pret infekcijām Sepsē		Toksiskā šoka sindroms	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Ar ārstēšanu saistīta sekundāra ļaundabīga slimība		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Leikopēnija Trombocitopēnija Febrila neitropēnija Anēmija Pancitopēnija Granulocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi	Akūta transplantāta reakcija pret saimnieku Hroniska transplantāta reakcija pret saimnieku	Paaugstināta jutība		
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hipopituitārisms		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija Samazināta ēstgriba Hiperglikēmija			
Psihiskie traucējumi	Apjukums Psihiskā stāvokļa pārmaiņas	Trauksme	Delīrijs Nervozitāte Halucinācijas Uzbudinājums	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes Neskaidra redze Encefalopātija Krampji Parestēzijas	Intrakraniāla aneirisma Ekstrapiramidāli traucējumi Kognitīvi traucējumi Galvas smadzeņu asiņošana		Leikoencefalopātija
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Katarakta		
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi Ototoksicitāte Troksnis ausīs			
Sirds funkcijas traucējumi	Aritmija	Tahikardija Sirds mazspēja	Kardiomiopātija Miokardīts	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Limfātiskā tūska Hipertensija	Asiņošana Embolija		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Idiopātiskās pneimonijas sindroms Deguna asiņošana	Plaušu tūska Klepus Pneimonīts	Hipoksija	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Stomatīts Ezofagīts Vemšana Caureja Dispepsija Sāpes vēderā Enterīts Kolīts	Aizcietējums Kuņģa-zarnu trakta perforācija Ileuss	Kuņģa-zarnu trakta čūla	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzija Hepatomegālija Dzelte			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Nieze Alopēcija	Eritēma	Pigmentācijas traucējumi Eritrodermiskā psoriāze	Smagas toksiskas ādas reakcijas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumi un toksiskā epidermas nekrolīze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā Mialģija Artralģija			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hemorāģisks cistīts	Dizūrija Oligūrija Nieru mazspēja Cistīts Hematūrija		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Azoospermija Amenoreja Asiņošana no maksts	Menopauzes simptomi Neauglība sievietēm Neauglība vīriešiem		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra Astēnija Drebuļi Ģeneralizēta tūska Injekcijas vietas iekaisums Sāpes injekcijas vietā	Vairāku orgānu mazspēja Sāpes		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
	Gļotādas iekaisums			
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis asinīs	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis		

Pediatriskā populācija

Nevēlamas blakusparādības, kuras uzskatīja par vismaz iespējami saistītām ar tiotepu saturošu sagatavojošu terapiju un par kurām saistībā ar pediatriskiem pacientiem ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, ir norādītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums definēts šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Palielināta uzņēmība pret infekcijām Sepsē	Trombo-citopēniskā purpura	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Ar ārstēšanu saistīta sekundāra ļaundabīga slimība	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Febrila neitropēnija Anēmija Pancitopēnija Granulocitopēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi	Akūta transplantāta reakcija pret saimnieku Hroniska transplantāta		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
	reakcija pret saimnieku		
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Hipopituitārisms Hipogonādisms Hipotireoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija Hiperglikēmija		
Psihiskie traucējumi	Psihiskā stāvokļa pārmaiņas	Vispārējā veselības stāvokļa izraisīti psihiski traucējumi	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Encefalopātija Krampji Galvas smadzeņu asiņošana Atmiņas traucējumi Parēze	Ataksija	Leikoencefalopātija
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi		
Sirds funkcijas traucējumi	Sirds darbības apstāšanās	Kardiovaskulāra mazspēja Sirds mazspēja	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asiņošana	Hipertensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Pneimonīts	Idiopātiskās pneimonijas sindroms Plaušu asiņošana Plaušu tūska Deguna asiņošana Hipoksija Elpošanas apstāšanās	Pulmonālā arteriālā hipertensija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Stomatīts Vemšana Caureja Sāpes vēderā	Enterīts Zarnu nosprostojums	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzija	Aknu mazspēja	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Eritēma Ādas lobīšanās Pigmentācijas traucējumi		Smagas toksiskas ādas reakcijas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumi un toksiskā epidermas nekrolīze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Augšanas aizture		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Urīnpūšļa darbības traucējumi	Nieru mazspēja	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
		Hemorāģisks cistīts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra Ģlotādu iekaisums Sāpes Vairāku orgānu mazspēja		
Izmeklējumi	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Elektrolītu līdzsvara traucējumi asinīs Palielināta protrombīna laika attiecība	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par tiotepa pārdozēšanu nav. Nozīmīgākās blakusparādības pārdozēšanas gadījumā ir mieloablācija un pancitopēnija.

Tiotepai nav zināma antidota.

Ir stingri jākontrolē hematoloģiskais stāvoklis un atbilstoši medicīniskām indikācijām jāveic nopietni atbalsta pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, alkilējošie līdzekļi, ATK kods: L01AC01.

Darbības mehānisms

Tiotepa ir polifunkcionāla citotoksiska viela, kas ķīmiski un farmakoloģiski ir saistīta ar slāpekļa iprītu. Uzskata, ka tiotepa radiomimētisko darbību nosaka etilēnimīna radikāļu atbrīvošanās, kas, tāpat kā staru terapijas gadījumā, pārrauj DNS saites, piemēram, alkilējot guanīnu N-7 pozīcijā, sašķeļot saiti starp purīna bāzi un cukuru un atbrīvojot alkilētu guanīnu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sagatavojošai terapijai ir jānodrošina citoredukcija un ideālā gadījumā – slimības iznīcināšana. Tiotepa devu ierobežojoša toksicitāte ir kaulu smadzeņu ablācija, kas ļauj ievērojami palielināt devu, veicot infūziju autologas HPCT gadījumā. Allogēnas HPCT gadījumā sagatavojošai terapijai ir jābūt pietiekami imunitāti nomācošai un mieloablatīvai, lai nomāktu transplantāta atgrūšanu. Izteikti mieloablatīvo īpašību dēļ tiotepa pastiprina recipienta imunitātes nomākumu un mieloablāciju, tādējādi veicinot transplantāta pieņemšanu; tas kompensē ar GvHD saistītās GvL ietekmes zudumu. Kā alkilējošs līdzeklis tiotepa rada visizteiktāko audzēja šūnu augšanas nomākumu in vitro ar vismazāko zāļu koncentrācijas palielināšanos. Tā kā zālēm nepiemīt ekstramedulāra toksicitāte, arī tad, ja deva pārsniedz mieltoksiskās devas, tiotepa ir lietota vairākus gadu desmitus kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pirms autologas un allogēnas HPCT. Ir apkopotī publicēto klīnisko pētījumu rezultāti, kas pamato tiotepa efektivitāti.

Autologa HPCT

Hematoloģiskas slimības

Transplantāta pieņemšana: ir pierādīts, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ir mieloablatīva.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): tiek ziņots par 43% dzīvildzi pēc pieciem gadiem, kas apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija un tai sekojoša autologa HPCT ir efektīva terapeitiskā stratēģija, lai ārstētu pacientus ar hematoloģiskām slimībām.

Recidīvs: visiem tiotepu saturošiem sagatavojošas terapijas veidiem recidīvu rādītāji pēc vairāk nekā gada ir 60% vai mazāki, ko ārsti uzskata par efektivitātes pierādīšanas sliekšni. Dažiem novērtētajiem sagatavojošas terapijas veidiem pēc pieciem gadiem ir novērots par 60% mazāki recidīvu rādītāji.

Kopējā dzīvildze (Overall survival; OS): OS bija robežās no 29% līdz 87% ar novērošanas ilgumu no 22 līdz 63 mēnešiem.

Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM): RRM vērtības bija robežās no 2,5% līdz 29%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 21% pēc viena gada, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošumu, veicot autologu HPCT pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskām slimībām.

Norobežoti audzēji

Transplantāta pieņemšana: ir pierādīts, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ir mieloablatīva.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): procentuālie rādītāji, par kuriem ziņots pēc vairāk nekā gadu ilga novērošanas perioda, apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša ārstēšana ar tai sekojošu HPCT ir efektīva izvēle, lai ārstētu pacientus ar norobežotiem audzējiem.

Recidīvs: visiem tiotepu saturošiem sagatavojošas terapijas veidiem recidīvu rādītāji pēc vairāk nekā gada ir mazāki par 60%, ko ārsti uzskata par efektivitātes pierādīšanas sliekšni. Dažos gadījumos pēc pieciem un sešiem gadiem ir ziņots par recidīvu rādītājiem attiecīgi 35% un 45%.

Kopējā dzīvildze: OS bija robežās no 30% līdz 87% ar novērošanas ilgumu no 11,7 līdz 87 mēnešiem.

Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM): RRM vērtības bija robežās no 0% līdz 2%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 7,4%, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošumu, veicot autologu HPCT pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem.

Allogēna HPCT

Hematoloģiskas slimības

Transplantāta pieņemšana: transplantāts tika pieņemts visos aprakstītajos gadījumos (92%–100%), un uzskatīja, ka tas notiek paredzētajā laikā. Tādēļ var secināt, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ir mioablatīva.

Transplantāta reakcija pret saimnieku (GvHD; graft versus host disease): visiem vērtētajiem sagatavojošas terapijas veidiem bija zema akūtas III–IV pakāpes GvHD sastopamība (no 4% līdz 24%).

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): procentuālie rādītāji, par kuriem ziņots pēc vairāk nekā gadu un līdz pieciem gadiem ilga novērošanas perioda, apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ar tai sekojošu allogēnu HPCT ir efektīva izvēle, lai ārstētu pacientus ar hematoloģiskām slimībām.

Recidīvs: visiem sagatavojošas terapijas veidiem, kas satur tiotepu, recidīvu rādītāji pēc vairāk nekā gada ir mazāki par 40% (ko ārsti uzskata par efektivitātes pierādīšanas sliekšni). Dažos gadījumos pēc pieciem un desmit gadiem ir novērots par 40% mazāki recidīvu rādītāji.

Kopējā dzīvildze: OS bija robežās no 31% līdz 81% ar novērošanas ilgumu no 7,3 līdz 120 mēnešiem. *Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM)* un *Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM)*: ir ziņots par zemām vērtībām, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošumu allogēnai HPCT pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskām slimībām.

Pediatriskā populācija

Autologa HPCT

Norobežoti audzēji

Transplantāta pieņemšana: tā ir sasniegta ar visām aprakstītajām tiotepu saturošajām sagatavojošām shēmām.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): novērojot pacientus 36–57 mēnešus, aprakstītajos pētījumos DFS bija robežās no 46% līdz 70%. Ņemot vērā to, ka visiem pacientiem tika ārstēti augsta riska norobežoti audzēji, DFS rezultāti apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ar tai sekojošu autologu HPCT ir efektīva terapeitiska stratēģija, lai ārstētu bērnus ar norobežotiem audzējiem.

Recidīvs: visām aprakstītajām tiotepu saturošajām sagatavojošas terapijas shēmām recidīvu rādītāji pēc 12–57 mēnešiem bija robežās no 33% līdz 57%. Ņemot vērā to, ka visiem pacientiem ir recidivējoši norobežoti audzēji vai audzēji ar sliktu prognozi, šie rādītāji apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas efektivitāti.

Kopējā dzīvildze (Overall survival; OS): OS bija robežās no 17% līdz 84% ar novērošanas ilgumu no 12,3 līdz 99,6 mēnešiem.

Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un *Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM)*: RRM vērtības bija robežās no 0% līdz 26,7%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 18%, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošumu, veicot autologu HPCT pediatriskiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem.

Allogēna HPCT

Hematoloģiskas slimības

Transplantāta pieņemšana: tā notika ar visām novērtētajām tiotepu saturošām sagatavojošām shēmām, un veiksmīgs rezultāts tika sasniegts 96–100% gadījumu. Hematoloģiskā atlabšana notiek paredzētajā laikā.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): novērojot ilgāk nekā gadu, ir ziņots par 40%–75% dzīvildzi bez slimības progresēšanas DFS rezultāti apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ar tai sekojošu allogēnu HPCT ir efektīva terapeitiska stratēģija, lai ārstētu bērnus ar hematoloģiskām slimībām.

Recidīvs: visām aprakstītajām tiotepu saturošajām sagatavojošām shēmām recidīvu rādītāji bija robežās no 15% līdz 44%. Šie dati apstiprina tiotepu saturošu sagatavojošu shēmu efektivitāti visu hematoloģisko slimību gadījumā.

Kopējā dzīvildze (Overall survival; OS): OS bija robežās no 50% līdz 100% ar novērošanas ilgumu no 9,4 līdz 121 mēnesim.

Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un *Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM)*: RRM vērtības bija robežās no 0% līdz 2,5%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 30%, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošumu, veicot allogēnu HPCT pediatriskiem pacientiem ar hematoloģiskām slimībām.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Tiotepa nepārliciecināši uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta: skābes nestabilitāte neļauj lietot tiotepu iekšķīgi.

Izkliede

Tiotepa ir ļoti lipofils savienojums. Pēc intravenozas ievadīšanas aktīvās vielas koncentrācija plazmā atbilst divu nodalījumu modelim ar strauju izkļiedes fāzi. Tiotepa izkļiedes tilpums ir liels, un tiek ziņots, ka tas ir robežās no 40,8 l/m² līdz 75 l/m², kas liecina par izkļiedi visā organismā esošajā ūdenī. Tiotepa šķīstamais izkļiedes tilpums nav atkarīgs no lietotās devas. Plazmā ar olbaltumiem nesaistītā frakcija ir 70–90%; ir ziņots par nenozīmīgu tiotepa saistīšanos ar gamma globulīnu un minimālu saistīšanās ar albumīnu (10–30%).

Pēc intravenozas ievadīšanas zāļu koncentrācija cerebrospinālā šķīdumā (CSŠ) ir gandrīz tāda pati kā plazmā; vidējā tiotepa AUC attiecība CSŠ un plazmā ir 0,93. Pirmā konstatētā tiotepa aktīvā metabolīta TEPA koncentrācija CSŠ un plazmā pārsniedz pamatsavienojuma koncentrāciju.

Biotransformācija

Tiotepa tiek pakļauta straujam un plašam metabolismam aknās, un metabolītus var konstatēt urīnā vienas stundas laikā pēc infūzijas. Metabolīti ir aktīvi alkilējoši līdzekļi, taču to nozīme tiotepa pretaudzēju darbības nodrošināšanā vēl nav noskaidrota. Tiotepa tiek pakļauta oksidatīvai desulfurizācijai par galveno aktīvo metabolītu TEPA (trietilēnfosforamīdu), ko veic citohroma P450 CYP2B un CYP3A izoenzīma grupas. Kopējais izdalītais tiotepa daudzums un konstatētie metabolīti veido 54–100% no kopējās alkilējošās aktivitātes, kas liecina par citu alkilējošu metabolītu klātbūtni. GSH konjugātu pārveidošanas laikā par N-acetilsteīna konjugātiem veidojas GSH, cisteinilglicīna un cisteīna konjugāti. Šie metabolīti urīnā nav nosakāmi un, ja tie veidojas, iespējams, tie izdalās ar žulti vai starpmetabolītu veidā, kas ātri pārveidojas par tiotepa merkapturātu.

Eliminācija

Kopējais tiotepa klīrenss bija robežās no 11,4 līdz 23,2 l/h/m². Eliminācijas pusperiods bija robežās no 1,5 līdz 4,1 stundām. Visi konstatētie metabolīti, TEPA, monohlorotepa un tiotepa merkapturāts, izdalās ar urīnu. Tiotepa un TEPA ir izdalījušies ar urīnu gandrīz pilnībā attiecīgi pēc sešām un astoņām stundām. Vidējais tiotepa un tās metabolītu daudzums urīnā ir 0,5% nemainītām zālēm un monohlorotepai un 11% TEPA un tiotepa merkapturātam.

Linearitāte/nelinearitāte

Skaidru pierādījumu par metaboliskā klīrensa mehānismu piesātinājumu, lietojot lielas tiotepa devas, nav.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Lielu tiotepa devu farmakokinētika 2–12 gadus veciem bērniem neatšķiras no tās, kas aprakstīta bērniem, kas saņem 75 mg/m², vai pieaugušajiem, kas saņem līdzīgas devas.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz tiotepa elimināciju nav izvērtēta.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz tiotepa metabolismu un elimināciju nav izvērtēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta akūtas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumi nav veikti.

Ir pierādīts, ka tiotepa ir genotoksiska *in vitro* un *in vivo* un kancerogēna pelēm un žurkām.

Ir pierādīts, ka tiotepa peļu tēviņiem ietekmē auglību un spermatogēnēzi, bet peļu mātītēm izraisa olnīcu darbības traucējumus. Tiotepa bija teratogēna pelēm un žurkām, kā arī izraisīja trušu augļu bojāeju. Šo ietekmi novēroja, lietojot mazākas devas nekā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

TEPADINA ir nestabilas skābā vidē.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

TEPADINA 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Neatvērts flakons

30 mēneši.

TEPADINA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc izšķīdināšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc izšķīdināšanas ir pierādīta – 80 stundas, uzglabājot 2°C–8°C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc atšķaidīšanas ir pierādīta – līdz 48 stundas, uzglabājot 2°C–8°C temperatūrā un līdz 6 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt iepriekš norādītos apstākļus, ja atšķaidīšana tiek veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

TEPADINA 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

I tipa caurspīdīga stikla flakons ar gumijas (hlorbutila) aizbāzni, kas satur 15 mg tiotepa.

Iepakojumā ir viens flakons.

TEPADINA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
I tipa caurspīdīga stikla flakons ar gumijas (butila vai hlorbutila) aizbāzni, kas satur 100 mg tiotepas.
Iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

TEPADINA sagatavošana

Ir jāievēro pareizas pretvēža līdzekļu lietošanas un iznīcināšanas procedūras. Veicot visas pārvešanas procedūras, ir stingri jāievēro aseptikas noteikumi; ieteicams darboties drošības zonā ar vertikālu lamināru gaisa plūsmu.

Tāpat kā lietojot citus citotoksiskos līdzekļus, sagatavojot un lietojot TEPADINA šķīdumus, ir jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas saskares ar ādu vai gļotādām. Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Sagatavojot šķīdumu infūzijām, ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties un kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni.

Šķīdināšana TEPADINA 15 mg

TEPADINA jāizšķīdina ar 1,5 ml sterila ūdens injekcijām.

Izmantojot šļirci, kurai pievienota adata, aseptiski ievielciet 1,5 ml sterila ūdens injekcijām.

Injicējiet šļirces saturu flakonā caur gumijas aizbāzni.

Atvienojiet šļirci un adatu un samaisiet saturu, vairākas reizes pagrozot flakonu.

Drīkst lietot vienīgi bezkrāsainus šķīdumus, kas nesatur sīkas daļiņas. Atšķaidītie šķīdumi dažkārt var būt opalescējoši; šādus šķīdumus drīkst lietot.

Šķīdināšana TEPADINA 100 mg

TEPADINA jāizšķīdina ar 10 sterila ūdens injekcijām.

Izmantojot šļirci, kurai pievienota adata, aseptiski ievielciet 10 sterila ūdens injekcijām.

Injicējiet šļirces saturu flakonā caur gumijas aizbāzni.

Atvienojiet šļirci un adatu un samaisiet saturu, vairākas reizes pagrozot flakonu.

Drīkst lietot vienīgi bezkrāsainus šķīdumus, kas nesatur sīkas daļiņas. Atšķaidītie šķīdumi dažkārt var būt opalescējoši; šādus šķīdumus drīkst lietot.

Turpmāka atšķaidīšana infūzijas maisā

Pagatavotais šķīdums ir hipotonisks, un pirms lietošanas tas vēl jāatšķaida ar 500 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (1 000 ml, ja deva ir lielāka par 500 mg) vai ar attiecīgu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma daudzumu, lai iegūtu galīgo TEPADINA koncentrāciju 0,5 - 1 mg/ml robežās.

Ievadīšana

TEPADINA infūziju šķīdums pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīkas daļiņas.

Šķīdums, kurā ir nogulsnes, ir jāiznīcina.

Pirms un pēc katras infūzijas ilgkatetra sistēma ir jāizskalo ar aptuveni 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Šķīdumu infūzijām pacientiem jāievada, izmantojot infūziju sistēmu, kas aprīkota ar 0,2 µm sistēmā iestrādātu filtru. Filtrēšana nemaina šķīduma iedarbību.

Iznīcināšana

TEPADINA ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itālija

Tel. +39-02 40700445
adienne@adienne.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 17. novembrī .

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPADINA 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
TEPADINA 400 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

TEPADINA 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens maiss satur 200 mg tiotepas (thiotepa).
Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Pēc izšķīdināšanas katrs maiss satur 709 mg (30,8 mmol) nātrija.

TEPADINA 400 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens maiss satur 400 mg tiotepas (thiotepa).
Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Pēc izšķīdināšanas katrs maiss satur 1 418 mg (61,6 mmol) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs šķīdums, būtībā bez redzamām daļiņām, pH 4,5-7,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

TEPADINA ir indicētas lietošanai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem:

- ar visa ķermeņa apstarošanu (*total body irradiation*; TBI) vai bez tās kā sagatavojoša terapija pirms allogēnas vai autologas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*haematopoietic progenitor cell transplantation*; HPCT) hematoloģisku slimību gadījumā pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem;
- kad ķīmijterapija ar lielām devām un HPCT atbalstu ir piemērota norobežotu audzēju ārstēšanai pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

TEPADINA lietošana ir jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze sagatavojošas terapijas veikšanā pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas.

Devas

TEPADINA lieto dažādās devās, kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, pacientiem ar hematoloģiskām slimībām vai norobežotiem audzējiem pirms HPCT.

TEPADINA deva pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ir norādīta atbilstoši HPCT veidam (autologa vai allogēna) un slimībai.

Pieaugušiem

AUTOLOGA HPCT:

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CENTRĀLĀ NERVU SISTĒMAS (CNS) LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu divas līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

KRŪTS VĒZIS

Ieteicamā deva ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu trīs līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

OLNĪCU VĒZIS

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 500 mg/m² (13,51 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

DZIMUMŠŪNU AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 185 mg/m² (5 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā vienu līdz divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Pediatriskā populācija

AUTOLOGA HPCT

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 150 mg/m² dienā (6 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir robežās no 200 mg/m² dienā (8 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT,

nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

REZISTENTA CITOPĒNIJA

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ĢENĒTISKAS SLIMĪBAS

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

SIRPJSŪNU ANĒMIJA

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Tā kā tiotepa un tās metabolīti maz izdalās ar urīnu, devas pielāgošana pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju nav nepieciešama. Tomēr ir ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tiotepa pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tā kā tiotepa tiek metabolizēta galvenokārt aknās, lietojot tiotepa pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība. Īslaicīgu aknu darbības raksturlielumu pārmaiņu gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Tiotepa lietošana gados vecākiem cilvēkiem nav īpaši pētīta. Tomēr klīniskos pētījumos daļa pacientu pēc 65 gadu vecuma saņēma tādu pašu kumulatīvo devu kā citi pacienti. Uzskatīja, ka devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

TEPADINA ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Tas ir jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam 2–4 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā caur centrālo venozo katetru.

Maiss no alumīnija apvalka jāizņem tieši pirms lietošanas.

TEPADINA 200 mg

Ja nepieciešams, TEPADINA devas pielāgošana jāveic atbilstoši konkrētai lietošanai.

Gadījumā, ja nepieciešamā aprēķinātā deva pārsniedz 200 mg, taču tā ir zemāka par minētā daudzuma reizinājumu, lietotājam no TEPADINA flakoniem jāpievieno nepieciešamie mg, izmantojot attiecīgo TEPADINA 200 mg pieslēgvietu.

Gadījumā, ja nepieciešamā aprēķinātā deva ir zemāka par 200 mg, lietotājam jāatdala liekie pilnībā izšķīdinātā 1 mg/ml šķīduma mg vai infūzijas sūknī jāiestata ievadāmais zāļu daudzums ml.

TEPADINA 400 mg

Ja nepieciešams, TEPADINA devas pielāgošana jāveic atbilstoši konkrētai lietošanai.

Gadījumā, ja nepieciešamā aprēķinātā deva pārsniedz 400 mg, taču tā ir zemāka par minētā daudzuma reizinājumu, lietotājam no TEPADINA flakoniem jāpievieno nepieciešamie mg, izmantojot attiecīgo TEPADINA 400 mg pieslēgvietu.

Gadījumā, ja nepieciešamā aprēķinātā deva ir zemāka par 400 mg, lietotājam jāatdala liekie pilnībā izšķīdinātā 1 mg/ml šķīduma mg vai infūzijas sūknī jāiestata ievadāmais zāļu daudzums ml.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Tādēļ, sagatavojot šķīdumu infūzijām, ir ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu.

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar dzeltenā drudža vakcīnu un dzīvām vīrusu un baktēriju vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšana ar tiotepa ieteicamajā devā un pēc ieteiktās shēmas izraisa izteiktu kaulu smadzeņu nomākumu visiem pacientiem. Var rasties smaga granulocitopēnija, trombocitopēnija, anēmija vai jebkāda šo reakciju kombinācija. Ārstēšanas laikā un līdz stāvokļa normalizēšanās brīdim bieži ir jāveic asins analīzes, tostarp jānosaka leukocitārā formula un trombocītu skaits. Atbilstoši medicīniskajām indikācijām ir jāveic trombocītu un eritrocītu atbalsta terapija, kā arī jālieto augšanas faktori, piemēram, granulocītu koloniju stimulējošais faktors (*granulocyte-colony stimulating factor*; G-CSF). Ārstēšanas laikā ar tiotepu un vismaz 30 dienas pēc transplantācijas ir ieteicams katru dienu noteikt leukocītu un trombocītu skaitu.

Infekciju profilaksei un ārstēšanai neitropēnijas periodā ir ieteicama profilaktiska vai empīriskā pretinfekcijas līdzekļu (pret baktērijām, sēnītēm, vīrusiem) lietošana.

Tiotepa pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tā kā tiotepa tiek metabolizēta galvenokārt aknās, lietojot tiotepa pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība. Ārstējot šādus pacientus, pēc transplantācijas ir ieteicams regulāri kontrolēt transamināžu, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna līmeni serumā, lai agrīni konstatētu hepatotoksicitāti.

Pacientiem, kas iepriekš saņēmuši staru terapiju, trīs vai vairāk ķīmijterapijas ciklus vai kam iepriekš veikta cilmes šūnu transplantācija, var būt paaugstināts aknu vēnu oklūzijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kam anamnēzē ir sirds slimības, un pacientiem, kas saņem tiotepu, regulāri ir jākontrolē sirds darbība.

Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kam anamnēzē ir nieru slimības, un terapijas laikā ar tiotepu ir jāapsver regulāra nieru darbības uzraudzība.

Tiotepa var izraisīt toksisku ietekmi uz plaušām, kas var papildināt citu citotoksisko līdzekļu (busulfāna, fludarabīna un ciklofosfamīda) iedarbību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iepriekš veikta galvas smadzeņu apstarošana vai kraniospināla apstarošana var veicināt smagas toksicitātes reakcijas (piemēram, encefalopātiju).

Pacientam ir jāsniedz paskaidrojumi par paaugstinātu sekundāra ļaundabīga audzēja risku, lietojot tiotepu, kas ir zināms kancerogēns cilvēkiem.

Lietošana vienlaicīgi ar dzīvām novājinātām vakcīnām (izņemot dzeltenā drudža vakcīnas), fenitoīnu un fosfenitoīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiotepu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ciklofosfamīdu, ja abas zāles tiek izmantotas vienam un tam pašam sagatavojošās terapijas kursam. TEPADINA jāievada pēc ciklofosfamīda infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi tiotepu un CYP2B6 vai CYP3A4 inhibitorus, ir jāveic rūpīga pacientu klīniskā uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tāpat kā lielākā daļa alkilējošo līdzekļu, tiotepa var ietekmēt vīriešu vai sieviešu auglību. Vīriešiem ir jānoskaidro spermas kriokonservācijas iespējas pirms terapijas uzsākšanas, un viņi nedrīkst radīt bērnu terapijas laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

TEPADINA 400 mg satur 1 418 mg (61,6 mmol) nātrija maisā, kas ir līdzvērtīgi 70,9% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

TEPADINA 200 mg satur 709 mg (30,8 mmol) nātrija maisā, kas ir līdzvērtīgi 35,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiska mijiedarbība ar tiotepu

Dzīvu vīrusu un baktēriju vakcīnas nedrīkst lietot pacientam, kas saņem imūnsupresīvu ķīmijterapijas līdzekli, un starp terapijas pārtraukšanu un vakcināciju jābūt vismaz trīs mēnešus ilgam starplaikam.

Tiotepu iespējams metabolizēt CYP2B6 un CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar CYP2B6 inhibitoriem (piemēram, klopidoģrelu un tiklopidīnu) vai CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem, tādiem makrolīdiem kā eritromicīns, klaritromicīns, telitromicīns un proteāzes inhibitori) var palielināt tiotepa koncentrāciju plazmā un, iespējams, samazināt aktīvā metabolīta TEPA koncentrāciju. Lietošana vienlaicīgi ar citohroma P450 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu) var pastiprināt tiotepa metabolismu, palielinot aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi tiotepu un šīs zāles, ir jāveic rūpīga pacienta klīniskā uzraudzība.

Tiotepa ir vājš CYP2B6 inhibitors un tādējādi tas var palielināt CYP2B6 metabolizēto vielu, piemēram, ifosfamīda, tamoksifēna, bupropiona, efavirenzas un ciklofosfamīda, koncentrāciju plazmā. CYP2B6 katalizē ciklofosfamīda metabolisko pārveidošanos par tā aktīvo formu 4-hidroksiciklofosfamīdu (4-hydroxycyclophosphamide; 4-OHCP), tādēļ lietošana vienlaicīgi ar tiotepu var samazināt aktīvā 4-OHCP koncentrāciju. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi tiotepu un šīs zāles, ir jāveic klīniskā uzraudzība.

Kombinācijas, kuru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta

Dzeltenā drudža vakcīna: letālas ģeneralizētas vakcinācijas izraisītas slimības risks.

Kopumā dzīvu vīrusu un baktēriju vakcīnas nedrīkst lietot pacientam, kas saņem imūnsupresīvu ķīmijterapijas līdzekli, un starp terapijas pārtraukšanu un vakcināciju ir jābūt vismaz trīs mēnešus ilgam starplaikam.

Kombinācijas, kuru vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Dzīvas novājinātas vakcīnas (izņemot dzelteno drudzi): sistēmiskas, iespējams, letālas slimības risks. Šis risks ir paaugstināts cilvēkiem, kuriem jau ir nomākta imunitāte pamatslimības dēļ.

Ja iespējams, ir jāizmanto inaktivētu vīrusu vakcīna (poliomiēlīts).

Fenitoīns: krampju paasinājuma risks, ko izraisa fenitoīna uzsūkšanās samazināšanās gremošanas traktā citotoksiskā līdzekļa dēļ vai toksicitātes pastiprināšanās risks un citotoksiskā līdzekļa efektivitātes zudums, ko izraisa palielināts fenitoīna metabolisms aknās.

Kombinācijas, kuras vienlaicīgi jālieto piesardzīgi

Ciklosporīns, takrolīms: pārmērīgs imūnās sistēmas nomākums ar limfoproliferācijas risku.

Alkilējoši ķīmijterapijas līdzekļi, tostarp tiotepa, nomāc pseidoholīnesterāzes darbību plazmā par 35–70%. Sukcīnilholīna iedarbība var paildzināties par 5–15 minūtēm.

Tiotepu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ciklofosfamīdu, ja abas zāles tiek izmantotas vienam un tam pašam sagatavojošās terapijas kursam. TEPADINA ir jāievada pēc ciklofosfamīda infūzijas pabeigšanas.

Lietojot tiotepu vienlaicīgi ar citiem mielosupresīviem vai mielotoksiskiem līdzekļiem (t. i., ciklofosfamīdu, melfalānu, busulfānu, fludarabīnu, treosulfānu), var palielināties hematoloģisko blakusparādību risks, jo pārklājas šo zāļu toksiskā iedarbība.

Visiem citotoksiskiem līdzekļiem raksturīgā mijiedarbība

Tā kā ļaundabīgas slimības gadījumā ir paaugstināts trombotisku traucējumu risks, bieži tiek lietoti antikoagulanti. Lielā koagulācijas stāvokļa mainība cilvēkam ļaundabīgas slimības gadījumā un iespējamā mijiedarbība starp iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem un pretvēža ķīmijterapijas līdzekļiem nosaka nepieciešamību palielināt INR (Starptautiskā standartizētā koeficienta) kontrolēšanas biežumu, ja pacientu ir paredzēts ārstēt ar perorāliem antikoagulantiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ir jālieto efektīva kontracepcijas metode un pirms ārstēšanas sākšanas ir jāveic grūtniecības tests. Vīriešu dzimuma pacienti nedrīkst radīt bērnu terapijas laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Datu par tiotepas lietošanu grūtniecības laikā nav. Preklīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka tiotepa, tāpat kā vairums alkilējošo līdzekļu, izraisa embrija vai augļa bojāeju un teratogēnu ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ tiotepa ir kontrindicēta grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tiotepa izdalās mātes pienā. Farmakoloģisko īpašību dēļ un ņemot vērā zāļu iespējamo toksisko ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, bērna barošana ar krūti ārstēšanas laikā ar tiotepu ir kontrindicēta.

Fertilitāte

Tāpat kā lielākā daļa alkilējošo līdzekļu, tiotepa var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Vīriešu dzimuma pacientiem ir jānoskaidro spermas kriokonservācijas iespējas pirms terapijas uzsākšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TEPADINA būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo spēju var ietekmēt konkrētas nelabvēlīgas reakcijas uz tiotepa lietošanu, piemēram, reibonis, galvassāpes un neskaidra redze.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tiotepa drošums ir vērtēts, pārskatot ziņojumus par nevēlamām blakusparādībām, kas pieejami publicētajos klīnisko pētījumu datos. Šajos pētījumos tiotepu sagatavojošai terapijai pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas saņēma kopumā 6 588 pieaugušie pacienti un 902 pediatrie pacienti.

Nopietnu toksisku ietekmi, kas skāra asinis, aknas un elpošanas sistēmu, uzskatīja par paredzamām sagatavojošās terapijas un transplantācijas procesa sekām. Tā ietvēra infekcijas un transplantāta

reakciju pret saimnieku (graft-versus host disease; GvHD), kas, lai gan ne tiešs, tomēr bija galvenais saslimstības un mirstības cēlonis, īpaši allogēnas HPCT gadījumā.

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot dažāda veida sagatavojošu terapiju, tostarp tiotepu, ir infekcijas, citopēnija, akūta GvHD un hroniska GvHD, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemorāģisks cistīts, glotādas iekaisums.

Leikoencefalopātija

Pieaugušiem un pediatrijas pacientiem, kuriem iepriekš vairākkārt veikta ķīmijterapija, tostarp ārstēšana ar metotreksātu un staru terapija, pēc ārstēšanas ar tiotepu ir novēroti leikoencefalopātijas gadījumi. Dažos gadījumos iznākums bija letāls.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pieaugušie

Nevēlamās blakusparādības, kuras uzskatīja par vismaz iespējami saistītām ar tiotepu saturošu sagatavojošu terapiju un par kurām saistībā ar pieaugušiem pacientiem ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, ir norādītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums definēts šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Palielināta uzņēmība pret infekcijām Sepsē		Toksiskā šoka sindroms	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Ar ārstēšanu saistīta sekundāra ļaundabīga slimība		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Leikopēnija Trombocitopēnija Febrila neitropēnija Anēmija Pancitopēnija Granulocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi	Akūta transplantāta reakcija pret saimnieku Hroniska transplantāta reakcija pret saimnieku	Paaugstināta jutība		
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hipopituitārisms		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
	Samazināta ēstgriba Hiperglikēmija			
Psihiskie traucējumi	Apjukums Psihiskā stāvokļa pārmaiņas	Trauksme	Delīrijs Nervozitāte Halucinācijas Uzbudinājums	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes Neskaidra redze Encefalopātija Krampji Parestēzijas	Intrakraniāla aneirisma Ekstrapiramidāli traucējumi Kognitīvi traucējumi Galvas smadzeņu asiņošana		Leikoencefalopātija
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Katarakta		
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi Ototoksicitāte Troksnis ausīs			
Sirds funkcijas traucējumi	Aritmija	Tahikardija Sirds mazspēja	Kardiomiopātija Miokardīts	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Limfātiskā tūska Hipertensija	Asiņošana Embolija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Idiopātiskās pneimonijas sindroms Deguna asiņošana	Plaušu tūska Klepus Pneimonīts	Hipoksija	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Stomatīts Ezofagīts Vemšana Caureja Dispepsija Sāpes vēderā Enterīts Kolīts	Aizcietējums Kuņģa-zarnu trakta perforācija Ileuss	Kuņģa-zarnu trakta čūla	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzija Hepatomegālija Dzelte			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Nieve Alopēcija	Eritēma	Pigmentācijas traucējumi Eritrodermiskā psoriāze	Smagas toksiskas ādas reakcijas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumi un toksiskā epidermas nekrolīze

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā Mialģija Artralģija			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hemorāģisks cistīts	Dizūrija Oligūrija Nieru mazspēja Cistīts Hematūrija		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Azoospermija Amenoreja Asiņošana no maksts	Menopauzes simptomi Neauglība sievietēm Neauglība vīriešiem		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra Astēnija Drebuļi Ģeneralizēta tūska Injekcijas vietas iekaisums Sāpes injekcijas vietā Ģlotādas iekaisums	Vairāku orgānu mazspēja Sāpes		
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis asinīs	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis		

Pediatriskā populācija

Nevēlamas blakusparādības, kuras uzskatīja par vismaz iespējami saistītām ar tiotepu saturošu sagatavojošu terapiju un par kurām saistībā ar pediatriskiem pacientiem ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, ir norādītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums definēts šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Palielināta uzņēmība pret infekcijām Sepsē	Trombocitopēniskā purpura	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Ar ārstēšanu saistīta sekundāra ļaundabīga slimība	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Febrila neitropēnija Anēmija Pancitopēnija Granulocitopēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi	Akūta transplantāta reakcija pret saimnieku Hroniska transplantāta reakcija pret saimnieku		
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Hipopituitārisms Hipogonādisms Hipotireoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija Hiperglikēmija		
Psihiskie traucējumi	Psihiskā stāvokļa pārmaiņas	Vispārējā veselības stāvokļa izraisīti psihiski traucējumi	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Encefalopātija Krampji Galvas smadzeņu asiņošana Atmiņas traucējumi Parēze	Ataksija	Leikoencefalopātija
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi		
Sirds funkcijas traucējumi	Sirds darbības apstāšanās	Kardiovaskulāra mazspēja Sirds mazspēja	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asiņošana	Hipertensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Pneimonīts	Idiopātiskās pneimonijas sindroms Plaušu asiņošana Plaušu tūska	Pulmonālā arteriālā hipertensija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
		Deguna asiņošana Hipoksija Elpošanas apstāšanās	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Stomatīts Vemšana Caureja Sāpes vēderā	Enterīts Zarnu nosprostojums	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzija	Aknu mazspēja	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Eritēma Ādas lobīšanās Pigmentācijas traucējumi		Smagas toksiskas ādas reakcijas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumi un toksiskā epidermas nekrolīze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Augšanas aizture		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Urīnpūšļa darbības traucējumi	Nieru mazspēja Hemorāģisks cistīts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra Ģlotādu iekaisums Sāpes Vairāku orgānu mazspēja		
Izmeklējumi	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Elektrolītu līdzsvara traucējumi asinīs Palielināta protrombīna laika attiecība	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par tiotepa pārdozēšanu nav. Nozīmīgākās blakusparādības pārdozēšanas gadījumā ir mieloablācija un pancitopēnija.

Tiotepai nav zināma antidota.

Ir stingri jākontrolē hematoloģiskais stāvoklis un atbilstoši medicīniskām indikācijām jāveic nopietni atbalsta pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, alkilējošie līdzekļi, ATĶ kods: L01AC01.

Darbības mehānisms

Tiotepa ir polifunkcionāla citotoksiska viela, kas ķīmiski un farmakoloģiski ir saistīta ar slāpekļa iprītu. Uzskata, ka tiotepa radiomimētisko darbību nosaka etilēnimīna radikāļu atbrīvošanās, kas, tāpat kā staru terapijas gadījumā, pārtrauc DNS saites, piemēram, alkilējot guanīnu N-7 pozīcijā, sašķeļot saiti starp purīna bāzi un cukuru un atbrīvojot alkilētu guanīnu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sagatavojošai terapijai ir jānodrošina citoredukcija un ideālā gadījumā – slimības iznīcināšana. Tiotepa devu ierobežojoša toksicitāte ir kaulu smadzeņu ablācija, kas ļauj ievērojami palielināt devu, veicot infūziju autologas HPCT gadījumā. Allogēnas HPCT gadījumā sagatavojošai terapijai ir jābūt pietiekami imunitāti nomācošai un mieloablatīvai, lai nomāktu transplantāta atgrūšanu. Izteikti mieloablatīvo īpašību dēļ tiotepa pastiprina recipienta imunitātes nomākumu un mieloablāciju, tādējādi veicinot transplantāta pieņemšanu; tas kompensē ar GvHD saistītās GvL ietekmes zudumu. Kā alkilējošs līdzeklis tiotepa rada visizteiktāko audzēja šūnu augšanas nomākumu in vitro ar vismazāko zāļu koncentrācijas palielināšanos. Tā kā zālēm nepiemīt ekstramedulāra toksicitāte, arī tad, ja deva pārsniedz mielosistiskās devas, tiotepa ir lietota vairākus gadu desmitus kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pirms autologas un allogēnas HPCT. Ir apkopoti publicēto klīnisko pētījumu rezultāti, kas pamato tiotepa efektivitāti.

Autologa HPCT

Hematoloģiskas slimības

Transplantāta pieņemšana: ir pierādīts, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ir mieloablatīva.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): tiek ziņots par 43% dzīvildzi pēc pieciem gadiem, kas apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija un tai sekojoša autologa HPCT ir efektīva terapeitiskā stratēģija, lai ārstētu pacientus ar hematoloģiskām slimībām.

Recidīvs: visiem tiotepu saturošiem sagatavojošas terapijas veidiem recidīvu rādītāji pēc vairāk nekā gada ir 60% vai mazāki, ko ārsti uzskata par efektivitātes pierādīšanas sliekšni. Dažiem novērtētajiem sagatavojošas terapijas veidiem pēc pieciem gadiem ir novērots par 60% mazāki recidīvu rādītāji.

Kopējā dzīvildze (Overall survival; OS): OS bija robežās no 29% līdz 87% ar novērošanas ilgumu no 22 līdz 63 mēnešiem.

Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM): RRM vērtības bija robežās no 2,5% līdz 29%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 21% pēc viena gada, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošumu, veicot autologu HPCT pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskām slimībām.

Norobežoti audzēji

Transplantāta pieņemšana: ir pierādīts, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ir mieloablatīva.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): procentuālie rādītāji, par kuriem ziņots pēc vairāk nekā gadu ilga novērošanas perioda, apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša

ārstēšana ar tai sekojošu HPCT ir efektīva izvēle, lai ārstētu pacientus ar norobežotiem audzējiem. *Recidīvs*: visiem tiotepu saturošiem sagatavojošas terapijas veidiem recidīvu rādītāji pēc vairāk nekā gada ir mazāki par 60%, ko ārsti uzskata par efektivitātes pierādīšanas sliekšni. Dažos gadījumos pēc pieciem un sešiem gadiem ir ziņots par recidīvu rādītājiem attiecīgi 35% un 45%. *Kopējā dzīvildze*: OS bija robežās no 30% līdz 87% ar novērošanas ilgumu no 11,7 līdz 87 mēnešiem. *Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM)* un *Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM)*: RRM vērtības bija robežās no 0% līdz 2%. TRM vērtības bija robežās no 0 % līdz 7,4%, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošumu, veicot autologu HPCT pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem.

Allogēna HPCT

Hematoloģiskas slimības

Transplantāta pieņemšana: transplantāts tika pieņemts visos aprakstītajos gadījumos (92%–100%), un uzskatīja, ka tas notiek paredzētajā laikā. Tādēļ var secināt, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ir mioablatīva.

Transplantāta reakcija pret saimnieku (GvHD; graft versus host disease): visiem vērtētajiem sagatavojošas terapijas veidiem bija zema akūtas III–IV pakāpes GvHD sastopamība (no 4% līdz 24%).

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): procentuālie rādītāji, par kuriem ziņots pēc vairāk nekā gadu un līdz pieciem gadiem ilga novērošanas perioda, apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ar tai sekojošu allogēnu HPCT ir efektīva izvēle, lai ārstētu pacientus ar hematoloģiskām slimībām.

Recidīvs: visiem sagatavojošas terapijas veidiem, kas satur tiotepu, recidīvu rādītāji pēc vairāk nekā gada ir mazāki par 40% (ko ārsti uzskata par efektivitātes pierādīšanas sliekšni). Dažos gadījumos pēc pieciem un desmit gadiem ir novēroti par 40% mazāki recidīvu rādītāji.

Kopējā dzīvildze: OS bija robežās no 31% līdz 81% ar novērošanas ilgumu no 7,3 līdz 120 mēnešiem. *Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM)* un *Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM)*: ir ziņots par zemām vērtībām, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošumu allogēnai HPCT pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskām slimībām.

Pediatriskā populācija

Autologa HPCT

Norobežoti audzēji

Transplantāta pieņemšana: tā ir sasniegta ar visām aprakstītajām tiotepu saturošajām sagatavojošām shēmām.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): novērojot pacientus 36–57 mēnešus, aprakstītajos pētījumos DFS bija robežās no 46% līdz 70%. Ņemot vērā to, ka visiem pacientiem tika ārstēti augsta riska norobežoti audzēji, DFS rezultāti apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ar tai sekojošu autologu HPCT ir efektīva terapeitiska stratēģija, lai ārstētu bērnus ar norobežotiem audzējiem.

Recidīvs: visām aprakstītajām tiotepu saturošajām sagatavojošas terapijas shēmām recidīvu rādītāji pēc 12–57 mēnešiem bija robežās no 33% līdz 57%. Ņemot vērā to, ka visiem pacientiem ir recidivējoši norobežoti audzēji vai audzēji ar sliktu prognozi, šie rādītāji apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas efektivitāti.

Kopējā dzīvildze (Overall survival; OS): OS bija robežās no 17% līdz 84% ar novērošanas ilgumu no 12,3 līdz 99,6 mēnešiem.

Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un *Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM)*: RRM vērtības bija robežās no 0% līdz 26,7%. TRM vērtības bija robežās no 0 % līdz 18%, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošumu, veicot autologu HPCT pediatriskiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem.

Allogēna HPCT

Hematoloģiskas slimības

Transplantāta pieņemšana: tā notika ar visām novērtētajām tiotepu saturošām sagatavojošām shēmām, un veiksmīgs rezultāts tika sasniegts 96–100% gadījumu. Hematoloģiskā atlabšana notiek paredzētajā

laikā.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): novērojot ilgāk nekā gadu, ir ziņots par 40%–75% dzīvildzi bez slimības progresēšanas DFS rezultāti apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ar tai sekojošu allogēnu HPCT ir efektīva terapeitiska stratēģija, lai ārstētu bērnus ar hematoloģiskām slimībām.

Recidīvs: visām aprakstītajām tiotepu saturošajām sagatavojošām shēmām recidīvu rādītāji bija robežās no 15% līdz 44%. Šie dati apstiprina tiotepu saturošu sagatavojošu shēmu efektivitāti visu hematoloģisko slimību gadījumā.

Kopējā dzīvildze (Overall survival; OS): OS bija robežās no 50% līdz 100% ar novērošanas ilgumu no 9,4 līdz 121 mēnesim.

Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un *Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM)*: RRM vērtības bija robežās no 0% līdz 2,5%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 30%, kas apstiprina tiotepu saturošās sagatavojošās terapijas drošumu, veicot allogēnu HPCT pediatriem pacientiem ar hematoloģiskām slimībām.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Tiotepa nepārliciecināši uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta: skābes nestabilitāte neļauj lietot tiotepu iekšķīgi.

Izkliede

Tiotepa ir ļoti lipofils savienojums. Pēc intravenozas ievadīšanas aktīvās vielas koncentrācija plazmā atbilst divu nodalījumu modelim ar strauju izkļiedes fāzi. Tiotepa izkļiedes tilpums ir liels, un tiek ziņots, ka tas ir robežās no 40,8 l/m² līdz 75 l/m², kas liecina par izkļiedi visā organismā esošajā ūdenī. Tiotepa šķīstamais izkļiedes tilpums nav atkarīgs no lietotās devas. Plazmā ar olbaltumiem nesaistītā frakcija ir 70–90%; ir ziņots par nenožīmīgu tiotepa saistīšanos ar gamma globulīnu un minimālu saistīšanās ar albumīnu (10–30%).

Pēc intravenozas ievadīšanas zāļu koncentrācija cerebrospinālā šķīdumā (CSŠ) ir gandrīz tāda pati kā plazmā; vidējā tiotepa AUC attiecība CSŠ un plazmā ir 0,93. Pirmā konstatētā tiotepa aktīvā metabolīta TEPA koncentrācija CSŠ un plazmā pārsniedz pamatsavienojuma koncentrāciju.

Biotransformācija

Tiotepa tiek pakļauta straujam un plašam metabolismam aknās, un metabolītus var konstatēt urīnā vienas stundas laikā pēc infūzijas. Metabolīti ir aktīvi alkilējoši līdzekļi, taču to nozīme tiotepa pretaudzēju darbības nodrošināšanā vēl nav noskaidrota. Tiotepa tiek pakļauta oksidatīvai desulfurizācijai par galveno aktīvo metabolītu TEPA (trietilēnosforamīdu), ko veic citohroma P450 CYP2B un CYP3A izoenzīma grupas. Kopējais izdalītais tiotepa daudzums un konstatētie metabolīti veido 54–100% no kopējās alkilējošās aktivitātes, kas liecina par citu alkilējošu metabolītu klātbūtni. GSH konjugātu pārveidošanas laikā par N-acetilsteīna konjugātiem veidojas GSH, cisteinilglicīna un cisteīna konjugāti. Šie metabolīti urīnā nav nosakāmi un, ja tie veidojas, iespējams, tie izdalās ar žulti vai starpmetabolītu veidā, kas ātri pārveidojas par tiotepa merkapturātu.

Eliminācija

Kopējais tiotepa klīrenss bija robežās no 11,4 līdz 23,2 l/h/m². Eliminācijas pusperiods bija robežās no 1,5 līdz 4,1 stundām. Visi konstatētie metabolīti, TEPA, monohlorotepa un tiotepa merkapturāts, izdalās ar urīnu. Tiotepa un TEPA ir izdalījušies ar urīnu gandrīz pilnībā attiecīgi pēc sešām un astoņām stundām. Vidējais tiotepa un tās metabolītu daudzums urīnā ir 0,5% nemainītām zālēm un monohlorotepai un 11% TEPA un tiotepa merkapturātam.

Linearitāte/nelinearitāte

Skaidru pierādījumu par metaboliskā klīrensa mehānismu piesātinājumu, lietojot lielas tiotepa devas, nav.

Īpašas pacientu grupas

Pediatrikā populācija

Lielu tiotepa devu farmakokinētika 2– 12 gadus veciem bērniem neatšķiras no tās, kas aprakstīta bērniem, kas saņem 75 mg/m², vai pieaugušajiem, kas saņem līdzīgas devas.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz tiotepa elimināciju nav izvērtēta.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz tiotepa metabolismu un elimināciju nav izvērtēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta akūtas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumi nav veikti.

Ir pierādīts, ka tiotepa ir genotoksiska in vitro un in vivo un kancerogēna pelēm un žurkām.

Ir pierādīts, ka tiotepa peļu tēviņiem ietekmē auglību un spermatogēnēzi, bet peļu mātītēm izraisa olnīcu darbības traucējumus. Tiotepa bija teratogēniska pelēm un žurkām, kā arī izraisīja trušu augļu bojāeju. Šo ietekmi novēroja, lietojot mazākas devas nekā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Nav

Šķīdinātājs

Nātrijs hlorīds

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

TEPADINA ir nestabilas skābā vidē.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Inaktivēts maiss

3 gadi.

Pēc maisa aktivācijas un izšķīdināšanas

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc aktivācijas un izšķīdināšanas.

Pierādīts, ka aktivētajā maisā esošo izšķīdināto zāļu ķīmiskā un fiziskā stabilitāte saglabājas līdz 168 stundām, uzglabājot 2 °C–8 °C temperatūrā un līdz 56 stundām 25 °C temperatūrā.

Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt iepriekš norādītos apstākļus, ja atšķaidīšana tiek veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Maisu uzglabāt alumīnija apvalkā, lai pasargātu no aktivācijas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

TEPADINA 200 mg

TEPADINA tiek piegādātas divkameru maisā, kas satur 200 mg pulvera vienā kamerā un 200 ml 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīduma injekcijām otrā kamerā.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA tiek piegādātas divkameru maisā, kas satur 400 mg pulvera vienā kamerā un 400 ml 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīduma injekcijām otrā kamerā.

TEPADINA 200 mg un 400 mg maiss ir izgatavots no vairākslāņu poliolefīna/stirola blokpolimēra, un to veido trīs caurulītes, kas ražotas no vienāda oliolefīna/stirola materiāla un aprīkotas ar dažādām noslēgšanas sistēmām:

- noskrūvējamu pieslēgvietu (polipropilēna vai termoplastiska elastomēra);
- nokniebjamu savienotāju, kas sastāv no Luera tipa noslēgšanas savienotāja (silikona/polikarbonāta) un savienojuma vāciņa (polipropilēna);
- slēptās pieslēgvietas, kas tiek izmantota tikai ražošanas (liofilizācijas) laikā, ražota no polipropilēna, aprīkota ar liofilizētu hlorbutila aizbāzni un noslēgta ar noraujamām alumīnija barjerām.

Katrs maiss ir iepakots alumīnija apvalkā.

Iepakojumā ir 1 maiss.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

TEPADINA sagatavošana

Ir jāievēro pareizas pretvērša līdzekļu lietošanas un iznīcināšanas procedūras. Veicot visas pārvešanas procedūras, ir stingri jāievēro aseptikas noteikumi; ieteicams darboties drošības zonā ar vertikālu lamināru gaisa plūsmu.

Tāpat kā lietojot citus citotoksiskos līdzekļus, sagatavojot un lietojot TEPADINA šķīdumus, ir jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas saskares ar ādu vai gļotādām. Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Sagatavojot šķīdumu infūzijām, ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties jānoskalo ar ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni.

Aktivācija un izšķīdināšana

TEPADINA maiss jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Galīgais izšķīdinātais šķīdums tiek iegūts pēc divkameru maisa atplēšamās barjeras pārplēšanas un satura (pulvera un šķīdinātāja) sajaukšanas līdz pilnīgai pulvera izšķīšanai.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

Jālieto tikai bezkrāsaini šķīdumi bez cietajām daļiņām.

Devu pielāgošana, kas aprēķināta atbilstoši devām (4.2. apakšpunkts)

TEPADINA 200 mg

Lai nodrošinātu devas ievadīšanu, var būt nepieciešama pielāgošana, veicot pievienošanu vai atdalīšanu tālāk norādītajā veidā:

- *atdalīšana (ja nepieciešamā deva ir mazāka par 200 mg)*
pēc nepieciešamības atdaliet atbilstošu izšķīdinātā šķīduma daudzumu (1 mg/ml), izmantojot graduētu šļirci, kas pievienota Luera tipa pieslēgvietai (lietošanas norādījumu 5. darbība lietošanas instrukcijā), vai infūzijas sūknī iestatiet ievadāmo zāļu daudzumu ml.
- *pievienošana (ja nepieciešamā deva ir lielāka par 200 mg)*

atbilstošs izšķīdinātā šķīduma daudzums no TEPADINA 15 mg vai 100 mg flakoniem (10 mg/ml) jāpārnes uz TEPADINA 200 mg infūzijas maisu, izmantojot tam paredzēto Luera tipa savienojumu (lietošanas norādījumu 5. darbība lietošanas instrukcijā).

TEPADINA 400 mg

Lai nodrošinātu devas ievadišanu, var būt nepieciešama pielāgošana, veicot pievienošanu vai atdalīšanu tālāk norādītajā veidā:

- *atdalīšana (ja nepieciešamā deva ir mazāka par 400 mg)*
pēc nepieciešamības atdaliet atbilstošu izšķīdinātā šķīduma daudzumu (1 mg/ml), izmantojot graduētu šļirci, kas pievienota Luera tipa pieslēgvietai (lietošanas norādījumu 5. darbība lietošanas instrukcijā), vai infūzijas sūknī iestatiet ievadāmo zāļu daudzumu ml.
- *pievienošana (ja nepieciešamā deva ir lielāka par 400 mg)*
atbilstošs izšķīdinātā šķīduma daudzums no TEPADINA 15 mg vai 100 mg flakoniem (10 mg/ml) jāpārnes uz TEPADINA 400 mg infūzijas maisu, izmantojot tam paredzēto Luera tipa savienojumu (lietošanas norādījumu 5. darbība lietošanas instrukcijā).

Ievadīšana

TEPADINA infūziju šķīdums pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīkas daļiņas. Šķīdums, kurā ir nogulsnes, ir jāiznīcina.

Pirms un pēc katras infūzijas ilgkatetra sistēma ir jāizskalo ar aptuveni 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Šķīdumu infūzijām pacientiem jāievada, izmantojot infūziju sistēmu, kas aprīkota ar 0,2 µm sistēmā iestrādātu filtru. Filtrēšana nemaina šķīduma iedarbību.

Iznīcināšana

TEPADINA ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 17. novembrī .

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TEPADINA 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 15 mg tiotepas. Pēc izšķīdināšanas ar 1,5 ml ūdens injekcijām viens ml šķīduma satur 10 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai, pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc izšķīdināšanas izlietot 80 stundu laikā, ja zāles uzglabātas ledusskapī.
Pēc atšķaidīšanas izlietot 48 stundu laikā, ja zāles uzglabātas ledusskapī.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C). Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/622/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

TEPADINA 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

TEPADINA 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
thiotepa
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

15 mg

6. CITA

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TEPADINA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 100 mg tiotepas. Pēc izšķīdināšanas ar 10 ml ūdens injekcijām viens ml šķīduma satur 10 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai, pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc izšķīdināšanas izlietot 80 stundu laikā, ja zāles uzglabātas ledusskapī.
Pēc atšķaidīšanas izlietot 48 stundu laikā, ja zāles uzglabātas ledusskapī.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C). Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/622/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

TEPADINA 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

TEPADINA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
thiotepa
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

ADIENCE S.r.l. S.U.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPADINA 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens maiss satur 200 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātājs: nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens maiss satur 200 mg tiotepas un 200 ml šķīdinātāja.
1 maiss

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc izšķīdināšanas.

Aktivēt barjeru un viegli samaisīt pulveri un šķīdinātāju.

Papildu norādījumus un ieteicamo devu pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc maisa aktivācijas un izšķīdināšanas: Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C). Nesasaldēt.
Maisu uzglabāt alumīnija apvalkā, lai pasargātu no aktivācijas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/622/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

TEPADINA 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Alumīnija apvalks

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPADINA 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens maiss satur 200 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātājs: nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens maiss satur 200 mg tiotepas un 200 ml šķīdinātāja.
1 maiss

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc izšķīdināšanas.
Aktīvēt barjeru un viegli samaisīt pulveri un šķīdinātāju.

Papildu norādījumus un ieteicamo devu pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc maisa aktivācijas un izšķīdināšanas: Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C). Nesasaldēt.
Maisu uzglabāt alumīnija apvalkā, lai pasargātu no aktivācijas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/622/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Maisa iekšējais marķējums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPADINA 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens maiss satur 200 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātājs: nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens maiss satur 200 mg tiotepas un 200 ml šķīdinātāja.
1 maiss

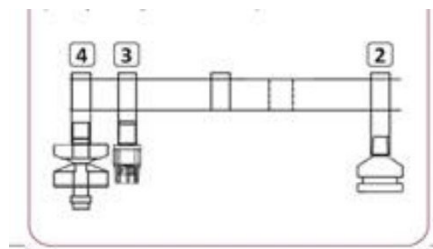
5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc izšķīdināšanas.

Aktivēt barjeru un viegli samaisīt pulveri un šķīdinātāju.

Papildu norādījumus un ieteicamo devu pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

- 2 — Slēptā pieslēgvietā (NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nelietot šo pieslēgvietu)
- 3 — Luer tipa pieslēgvietā (devas pielāgošanai un zāļu infūzijai)
- 4 — Noskrūvējama pieslēgvietā (zāļu infūzijai)



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc maisa aktivācijas un izšķīdināšanas: Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C). Nesasaldēt.

Maisu uzglabāt alumīnija apvalkā, lai pasargātu no aktivācijas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/622/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPADINA 400 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens maiss satur 400 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātājs: nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens maiss satur 400 mg tiotepas un 400 ml šķīdinātāja.
1 maiss

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc izšķīdināšanas.

Aktivēt barjeru un viegli samaisīt pulveri un šķīdinātāju.

Papildu norādījumus un ieteicamo devu pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc maisa aktivācijas un izšķīdināšanas: Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C). Nesasaldēt.
Maisu uzglabāt alumīnija apvalkā, lai pasargātu no aktivācijas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/622/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

TEPADINA 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Alumīnija apvalks

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPADINA 400 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens maiss satur 400 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātājs: nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens maiss satur 400 mg tiotepas un 400 ml šķīdinātāja.
1 maiss

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc izšķīdināšanas.
Aktīvēt barjeru un viegli samaisīt pulveri un šķīdinātāju.

Papildu norādījumus un ieteicamo devu pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc maisa aktivācijas un izšķīdināšanas: Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C). Nesasaldēt.
Maisu uzglabāt alumīnija apvalkā, lai pasargātu no aktivācijas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/622/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Maisa iekšējais marķējums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TEPADINA 400 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens maiss satur 400 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātājs: nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens maiss satur 400 mg tiotepas un 400 ml šķīdinātāja.
1 maiss

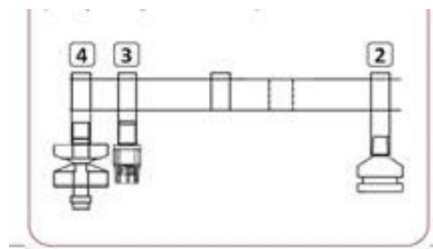
5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc izšķīdināšanas.

Aktivēt barjeru un viegli samaisīt pulveri un šķīdinātāju.

Papildu norādījumus un ieteicamo devu pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

- 2 — Slēptā pieslēgvietā (NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nelietot šo pieslēgvietu)
- 3 — Lūša tipa pieslēgvietā (devas pielāgošanai un zāļu infūzijai)
- 4 — Noskrūvējama pieslēgvietā (zāļu infūzijai)



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc maisa aktivācijas un izšķīdināšanas: Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C). Nesasaldēt.

Maisu uzglabāt alumīnija apvalkā, lai pasargātu no aktivācijas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itālija

adienne@adienne.com

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/622/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

TEPADINA 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai thiotepa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir TEPADINA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TEPADINA lietošanas
3. Kā lietot TEPADINA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TEPADINA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TEPADINA un kādam nolūkam to lieto

TEPADINA satur aktīvo vielu tiotepu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par alkilējošiem līdzekļiem.

TEPADINA lieto, lai sagatavotu pacientus kaulu smadzeņu pārstādīšanai. Tas darbojas, iznīcinot kaulu smadzeņu šūnas. Tas ļauj transplantēt jaunas kaulu smadzeņu šūnas (asinsrades cilmes šūnas), kas savukārt ļauj organismam veidot veselīgas asins šūnas. TEPADINA var lietot pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem.

2. Kas Jums jāzina pirms TEPADINA lietošanas

Nelietojiet TEPADINA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tiotepu;
- ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūs saņemat vakcīnu pret dzelteno drudzi, dzīva vīrusa vai baktēriju vakcīnas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir:

- aknu vai nieru darbības traucējumi;
- sirds vai plaušu darbības traucējumi;
- krampji/lēkmes (epilepsija) vai tās ir bijušas iepriekš (ja ārstēšanā lietots fenitoīns vai fosfenitoīns).

Tā kā TEPADINA iznīcina kaulu smadzenes, kas ir atbildīgas par asins šūnu ražošanu, ārstēšanas laikā būs regulāri jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu asinsainu.

Lai novērstu un ārstētu infekcijas, Jums būs jālieto pretinfekcijas līdzekļi.

TEPADINA var nākotnē izraisīt cita veida vēža rašanos. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šo risku.

Citas zāles un TEPADINA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Jums pirms TEPADINA lietošanas ir jāpastāsta ārstam, ja esat grūtniece vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Jūs nedrīkstat lietot TEPADINA grūtniecības laikā.

Gan sievietēm, gan vīriešiem, kuri lieto TEPADINA, ārstēšanas laikā ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Vīrieši nedrīkst radīt bērnu terapijas ar TEPADINA laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar TEPADINA.

TEPADINA var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Vīriešu dzimuma pacientiem ir jānoskaidro spermas saglabāšanas iespējas pirms terapijas uzsākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Iespējams, ka dažas tiotepa blakusparādības, piemēram, reibonis, galvassāpes un neskaidra redze, var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jūs ietekmē zāles, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot TEPADINA

Jūsu ārsts aprēķinās devu atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam vai ķermeņa masai un Jūsu slimībai.

Kā lieto TEPADINA

TEPADINA ievada kvalificēts veselības aprūpes speciālists intravenozas infūzijas veidā (pilienuveidā vēnā) pēc flakona satura atšķaidīšanas. Katra infūzija ilgs aptuveni 2–4 stundas.

Lietošanas biežums

Jums infūzijas tiks veiktas ik pēc 12 vai 24 stundām. Ārstēšanas ilgums var būt līdz piecām dienām. Lietošanas biežums un ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no Jūsu slimības.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, TEPADINA var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagākās TEPADINA terapijas vai transplantācijas procedūras blakusparādības var būt:

- samazināts asins šūnu skaits asinsritē (plānotā zāļu iedarbība, lai sagatavotu Jūs transplantācijas infūzijai);
- infekcija;
- aknu darbības traucējumi, tostarp aknu vēnas nosprostošanās;
- transplantāta uzbrukums Jūsu organismam (reakcija ‘transplantāts pret saimnieku’);
- elpceļu komplikācijas.

Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins analīzes un aknu enzīmus, lai noteiktu un ārstētu šos traucējumus.

TEPADINA blakusparādības var rasties ar noteiktu sastopamības biežumu, kas ir definēts šādi:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- palielināta uzņēmība pret infekcijām;
- visa organisma iekaisums (sepsē);
- samazināts leukocītu, trombocītu un eritrocītu skaits (anēmija);
- transplantēto šūnu uzbrukums Jūsu organismam (reakcija ‘transplantāts pret saimnieku’);
- reibonis, galvassāpes, neskaida redze;
- nekontrolēta ķermeņa raustīšanās (krampji);
- durstīšanas, tirpšanas sajūta vai nejūtīgums (parestēzija);
- daļējs kustību zudums;
- sirdsdarbības apstāšanās;
- slikta dūša, vemšana, caureja;
- mutes dobuma gļotādas iekaisums (mukozīts);
- kuņģa, barības vada, zarnu kairinājums;
- resnās zarnas iekaisums;
- anoreksija, samazināta ēstgriba;
- augsts glikozes līmenis asinīs;
- izsitumi uz ādas, nieze, ādas lobīšanās;
- ādas krāsas pārmaiņas (nejaukt ar dzelti – skatīt tālāk);
- ādas apsārtums (eritēma);
- matu izkrišana;
- muguras un vēdersāpes, sāpes;
- muskuļu un locītavu sāpes;
- patoloģiska elektriskā aktivitāte sirdī (aritmija);
- plaušu audu iekaisums;
- palielinātas aknas;
- izmainīta orgānu darbība;
- aknu vēnas nosprostošanās (aknu vēnu oklūzija);
- ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- dzirdes traucējumi;
- limfvadu nosprostošanās;
- paaugstināts asinsspiediens;
- paaugstināts aknu, nieru un gremošanas enzīmu līmenis;
- patoloģisks elektrolītu līmenis asinīs;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- drudzis, vispārējs vājums, drebuļi;
- asiņošana (hemorāģija);
- deguna asiņošana;
- vispārējs pietūkums šķidruma aiztures dēļ (tūska);
- sāpes vai iekaisums injekcijas vietā;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- samazināts spermatozoīdu skaits;
- maksts asiņošana;
- menstruāciju iztrūkums (amenoreja);
- atmiņas zudums;
- aizkavēta ķermeņa masas un auguma palielināšanās;
- urīnpūšļa darbības traucējumi;
- nepietiekama testosterona veidošanās;
- nepietiekama vairogdziedzera hormona veidošanās;
- nepietiekama hipofīzes darbība;
- apjukums.

Bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- trauksme, apjukums;
- patoloģiska kādas galvas smadzeņu artērijas sieniņas izvelvēšanās (intrakraniāla aneirisma);
- paaugstināts kreatinīna līmenis;
- alerģiskas reakcijas;
- asinsvada nosprostošanās (embolija);

- sirds ritma traucējumi;
- sirds vājums;
- sirds un asinsvadu vājums;
- skābekļa trūkums;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- plaušu asiņošana;
- elpošanas apstāšanās;
- asinis urīnā (hematūrija) un vidēji smaga nieru mazspēja;
- urīnpūšļa iekaisums;
- nepatīkama sajūta urinējot un samazināts izdalītā urīna daudzums (dizūrija un oligūrija);
- palielināts slāpekļa sastāvdaļu daudzums asinsritē (palielināts atlieku slāpekļa daudzums asinīs);
- katarakta;
- aknu mazspēja;
- galvas smadzeņu asiņošana;
- klepus;
- aizcietējums un gremošanas traucējumi;
- zarnu nosprostojums;
- kuņģa plīsums;
- muskuļu tonusa pārmaiņas;
- būtisks muskuļu kustību koordinācijas trūkums;
- zilumi maza trombocītu skaita dēļ;
- menopauzes simptomi;
- vēzis (otra primāra ļaundabīga slimība);
- patoloģiska galvas smadzeņu darbība,
- neauglība vīriešiem un sievietēm.

Retāk sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas iekaisums un lobīšanās (eritrodermiska psoriāze);
- delīrijs, nervozitāte, halucinācijas, uzbudinājums;
- kuņģa-zarnu trakta čūla;
- sirds muskuļu iekaisums (miokardīts);
- patoloģisks sirds stāvoklis (kardiomiopātija).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (asinsvados) (pulmonālā arteriālā hipertensija);
- smagi ādas bojājumi (piemēram, nopietni audu bojājumi, čūlas u.c.), kas var rasties visā ķermeņa virsmā un radīt draudus dzīvībai.
- smadzeņu daļas (dēvētas par balto vielu) bojājumi, kuri var būt bīstami dzīvībai (leikoencefalopātija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TEPADINA

Uzglabāt šīs zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot TEPADINA pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes, pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C).
Nesasaldēt.

Pēc izšķīdināšanas zāles ir stabilas 80 stundas, uzglabājot 2°C–8°C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas zāles ir stabilas līdz 48 stundas, uzglabājot 2°C–8°C temperatūrā, un līdz 6 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TEPADINA satur

- Aktīvā viela ir tiotepa. Viens flakons satur 15 mg tiotepas. Pēc izšķīdināšanas viens ml satur 10 mg tiotepas (10 mg/ml).
- TEPADINA nesatur citas sastāvdaļas.

TEPADINA ārējais izskats un iepakojums

TEPADINA ir balts kristālisks pulveris, kas tiek piegādāts stikla flakonā pa 15 mg tiotepas. Katrā kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

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

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

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

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Ελλάδα

Accord Healthcare Italia Srl

Österreich

Accord Healthcare GmbH

Τηλ: + 39 02 943 23 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Tel: +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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU

TEPADINA 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Tiotepa

Izlasiet šos norādījumus pirms TEPADINA sagatavošanas un lietošanas.

1. IEPAKOJUMS

TEPADINA tiek piegādātas pa 15 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. TEPADINA pirms lietošanas ir jāizšķīdina un jāatšķaida.

2. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI ATKRITUMU LIKVIDĒŠANAI UN CITI NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS

Vispārēji

Ir jāievēro pareizas pretvēža līdzekļu lietošanas un iznīcināšanas procedūras. Veicot visas pārvešanas procedūras, ir stingri jāievēro aseptikas noteikumi; ieteicams darboties drošības zonā ar vertikālu lamināru gaisa plūsmu.

Tāpat kā lietojot citus citotoksiskos līdzekļus, sagatavojot un lietojot TEPADINA šķīdumus, ir jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas saskares ar ādu vai gļotādām. Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Sagatavojot šķīdumu infūzijām, ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni.

TEPADINA devas aprēķināšana

TEPADINA lieto dažādās devās kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pacientiem pirms tradicionālas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT) hematoloģisku slimību vai norobežotu audzēju ārstēšanai.

TEPADINA deva pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ir norādīta atbilstoši HPCT veidam (autologa vai allogēna) un slimībai.

Devas pieaugušajiem

AUTOLOGA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CENTRĀLĀS NERVU SISTĒMAS (CNS) LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā divas līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

KRŪTS VĒZIS

Ieteicamā deva ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā trīs līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

OLNĪCU VĒZIS

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 500 mg/m² (13,51 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

DZIMUMŠŪNU AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 185 mg/m² (5 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā vienu līdz divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Devas pediatriem pacientiem

AUTOLOGA HPCT

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 150 mg/m² dienā (6 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā) līdz 3250 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir robežās no 200 mg/m² dienā (8 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

REZISTENTA CITOPĒNIJA

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ĢENĒTISKAS SLIMĪBAS

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

SIRPJŠŪNU ANĒMIJA

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Šķīdināšana

TEPADINA ir jāizšķīdina ar 1,5 ml sterila ūdens injekcijām.

Izmantojot šļirci, kurai pievienota adata, aseptiski ievielci 1,5 ml sterila ūdens injekcijām.

Injicējiet šļirces saturu flakonā caur gumijas aizbāzni.

Atvienojiet šļirci un adatu un samaisiet saturu, vairākas reizes pagrozot flakonu.

Drīkst lietot vienīgi bezkrāsainus šķīdumus, kas nesatur sīkas daļiņas. Atšķaidītie šķīdumi dažkārt var būt opalescējoši; šādus šķīdumus drīkst lietot.

Turpmāka atšķaidīšana infūzijas maisā

Pagatavotais šķīdums ir hipotonisks, un pirms lietošanas tas vēl jāatšķaida ar 500 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (1 000 ml, ja deva ir lielāka par 500 mg) vai ar attiecīgu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma daudzumu, lai iegūtu galīgo TEPADINA koncentrāciju 0,5 – 1 mg/ml robežās.

Ievadīšana

Pirms ievadīšanas ir jāpārbauda, vai TEPADINA šķīdums infūzijām nesatur daļiņas. Šķīdumi, kas satur sīkas daļiņas, ir jāiznīcina.

Šķīdumu infūzijām pacientiem jāievada, izmantojot infūziju sistēmu, kas aprīkota ar 0,2 µm sistēmā iestrādātu filtru. Filtrēšana nemaina šķīduma iedarbību.

TEPADINA ir jāievada aseptiski 2–4 stundu ilgas infūzijas veidā istabas temperatūrā (apmēram 25°C) un parastā apgaismojumā.

Pirms un pēc katras infūzijas ilgkatetra sistēma ir jāizskalo ar aptuveni 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Iznīcināšana

TEPADINA ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

TEPADINA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai thiotepa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TEPADINA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TEPADINA lietošanas
3. Kā lietot TEPADINA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TEPADINA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TEPADINA un kādam nolūkam to lieto

TEPADINA satur aktīvo vielu tiotepu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par alkilējošiem līdzekļiem.

TEPADINA lieto, lai sagatavotu pacientus kaulu smadzeņu pārstādīšanai. Tas darbojas, iznīcinot kaulu smadzeņu šūnas. Tas ļauj transplantēt jaunas kaulu smadzeņu šūnas (asinsrades cilmes šūnas), kas savukārt ļauj organismam veidot veselīgas asins šūnas. TEPADINA var lietot pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem.

2. Kas Jums jāzina pirms TEPADINA lietošanas

Nelietojiet TEPADINA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tiotepu;
- ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūs saņemat vakcīnu pret dzelteno drudzi, dzīva vīrusa vai baktēriju vakcīnas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir:

- aknu vai nieru darbības traucējumi;
- sirds vai plaušu darbības traucējumi;
- krampji/lēkmes (epilepsija) vai tās ir bijušas iepriekš (ja ārstēšanā lietots fenitoīns vai fosfenitoīns).

Tā kā TEPADINA iznīcina kaulu smadzenes, kas ir atbildīgas par asins šūnu ražošanu, ārstēšanas laikā būs regulāri jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu asinsainu.

Lai novērstu un ārstētu infekcijas, Jums būs jālieto pretinfekcijas līdzekļi.

TEPADINA var nākotnē izraisīt cita veida vēža rašanos. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šo risku.

Citas zāles un TEPADINA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Jums pirms TEPADINA lietošanas ir jāpastāsta ārstam, ja esat grūtniece vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Jūs nedrīkstat lietot TEPADINA grūtniecības laikā.

Gan sievietēm, gan vīriešiem, kuri lieto TEPADINA, ārstēšanas laikā ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Vīrieši nedrīkst radīt bērnu terapijas ar TEPADINA laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar TEPADINA.

TEPADINA var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Vīriešu dzimuma pacientiem ir jānoskaidro spermas saglabāšanas iespējas pirms terapijas uzsākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Iespējams, ka dažas tiotepa blakusparādības, piemēram, reibonis, galvassāpes un neskaidra redze, var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jūs ietekmē zāles, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lieto TEPADINA

Jūsu ārsts aprēķinās devu atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam vai ķermeņa masai un Jūsu slimībai.

Kā lieto TEPADINA

TEPADINA ievada kvalificēts veselības aprūpes speciālists intravenozas infūzijas veidā (pilienuveidā vēnā) pēc flakona satura atšķaidīšanas. Katra infūzija ilgs aptuveni 2–4 stundas.

Lietošanas biežums

Jums infūzijas tiks veiktas ik pēc 12 vai 24 stundām. Ārstēšanas ilgums var būt līdz piecām dienām. Lietošanas biežums un ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no Jūsu slimības.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, TEPADINA var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagākās TEPADINA terapijas vai transplantācijas procedūras blakusparādības var būt:

- samazināts asins šūnu skaits asinsritē (plānotā zāļu iedarbība, lai sagatavotu Jūs transplantācijas infūzijai);
- infekcija;
- aknu darbības traucējumi, tostarp aknu vēnas nosprostošanās;
- transplantāta uzbrukums Jūsu organismam (reakcija ‘transplantāts pret saimnieku’);
- elpceļu komplikācijas.

Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins analīzes un aknu enzīmus, lai noteiktu un ārstētu šos traucējumus.

TEPADINA blakusparādības var rasties ar noteiktu sastopamības biežumu, kas ir definēts šādi:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- palielināta uzņēmība pret infekcijām;
- visa organisma iekaisums (sepsis);
- samazināts leukocītu, trombocītu un eritrocītu skaits (anēmija);
- transplantēto šūnu uzbrukums Jūsu organismam (reakcija ‘transplantāts pret saimnieku’);
- reibonis, galvassāpes, neskaidra redze;
- nekontrolēta ķermeņa raustīšanās (krampji);
- durstīšanas, tirpšanas sajūta vai nejūtīgums (parestēzija);
- daļējs kustību zudums;
- sirds darbības apstāšanās;
- slikta dūša, vemšana, caureja;
- mutes dobuma gļotādas iekaisums (mukozīts);
- kuņģa, barības vada, zarnu kairinājums;
- resnās zarnas iekaisums;
- anoreksija, samazināta ēstgriba;
- augsts glikozes līmenis asinīs;
- izsitumi uz ādas, nieze, ādas lobīšanās;
- ādas krāsas pārmaiņas (nejaukt ar dzelti – skatīt tālāk);
- ādas apsārtums (eritēma);
- matu izkrišana;
- muguras un vēdersāpes, sāpes;
- muskuļu un locītavu sāpes;
- patoloģiska elektriskā aktivitāte sirdī (aritmija);
- plaušu audu iekaisums;
- palielinātas aknas;
- izmainīta orgānu darbība;
- aknu vēnas nosprostošanās (aknu vēnu oklūzija);
- ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- dzirdes traucējumi;
- limfvadu nosprostošanās;
- paaugstināts asinsspiediens;
- paaugstināts aknu, nieru un gremošanas enzīmu līmenis;
- patoloģisks elektrolītu līmenis asinīs;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- drudzis, vispārējs vājums, drebuļi;
- asiņošana (hemorāģija);
- deguna asiņošana;
- vispārējs pietūkums šķidruma aiztures dēļ (tūska);
- sāpes vai iekaisums injekcijas vietā;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- samazināts spermatozoīdu skaits;
- maksts asiņošana;
- menstruāciju iztrūkums (amenoreja);
- atmiņas zudums;
- aizkavēta ķermeņa masas un auguma palielināšanās;
- urīnpūšļa darbības traucējumi;
- nepietiekama testosterona veidošanās;
- nepietiekama vairogdziedzera hormona veidošanās;
- nepietiekama hipofīzes darbība;
- apjukums.

Bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- trauksme, apjukums;
- patoloģiska kādas galvas smadzeņu artērijas sienas izvelvēšanās (intrakraniāla aneirisma);
- paaugstināts kreatinīna līmenis;
- alerģiskas reakcijas;
- asinsvada nosprostošanās (embolija);

- sirds ritma traucējumi;
- sirds vājums;
- sirds un asinsvadu vājums;
- skābekļa trūkums;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- plaušu asiņošana;
- elpošanas apstāšanās;
- asinis urīnā (hematūrija) un vidēji smaga nieru mazspēja;
- urīnpūšļa iekaisums;
- nepatīkama sajūta urinējot un samazināts izdalītā urīna daudzums (dizūrija un oligūrija);
- palielināts slāpekļa sastāvdaļu daudzums asinsritē (palielināts atlieku slāpekļa daudzums asinīs);
- katarakta;
- aknu mazspēja;
- galvas smadzeņu asiņošana;
- klepus;
- aizcietējums un gremošanas traucējumi;
- zarnu nosprostošanās;
- kuņģa plīsums;
- muskuļu tonusa pārmaiņas;
- būtisks muskuļu kustību koordinācijas trūkums;
- zilumi maza trombocītu skaita dēļ;
- menopauzes simptomi;
- vēzis (otra primāra ļaundabīga slimība);
- patoloģiska galvas smadzeņu darbība,
- neauglība vīriešiem un sievietēm.

Retāk sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas iekaisums un lobīšanās (eritrodermiska psoriāze);
- delīrijs, nervozitāte, halucinācijas, uzbudinājums;
- kuņģa-zarnu trakta čūla;
- sirds muskuļu iekaisums (miokardīts);
- patoloģisks sirds stāvoklis (kardiomiopātija).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (asinsvados) (pulmonālā arteriālā hipertensija);
- smagi ādas bojājumi (piemēram, nopietni audu bojājumi, čūlas u.c.), kas var rasties visā ķermeņa virsmā un radīt draudus dzīvībai.
- smadzeņu daļas (dēvētas par balto vielu) bojājumi, kuri var būt bīstami dzīvībai (leikoencefalopātija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TEPADINA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot TEPADINA pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes, pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C).
Nesasaldēt.

Pēc izšķīdināšanas zāles ir stabilas 80 stundas, uzglabājot 2°C–8°C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas zāles ir stabilas līdz 48 stundas, uzglabājot 2°C–8°C temperatūrā, un līdz 6 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6 Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TEPADINA satur

- Aktīvā viela ir tiotepa. Viens flakons satur 100 mg tiotepas. Pēc izšķīdināšanas viens ml satur 10 mg tiotepas (10 mg/ml).
- TEPADINA nesatur citas sastāvdaļas.

TEPADINA ārējais izskats un iepakojums

TEPADINA ir balts kristālisks pulveris, kas tiek piegādāts stikla flakonā pa 100 mg tiotepas. Katrā kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

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

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

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

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU

TEPADINA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Tiotepa

Izlasiet šos norādījumus pirms TEPADINA sagatavošanas un lietošanas.

1. IEPAKOJUMS

TEPADINA tiek piegādātas pa 100 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
TEPADINA pirms lietošanas ir jāizšķīdina un jāatšķaida.

2. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI ATKRITUMU LIKVIDĒŠANAI UN CITI NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS

Vispārēji

Ir jāievēro pareizas pretvēža līdzekļu lietošanas un iznīcināšanas procedūras. Veicot visas pārvešanas procedūras, ir stingri jāievēro aseptikas noteikumi; ieteicams darboties drošības zonā ar vertikālu lamināru gaisa plūsmu.

Tāpat kā lietojot citus citotoksiskos līdzekļus, sagatavojot un lietojot TEPADINA šķīdumus, ir jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas saskares ar ādu vai gļotādām. Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Sagatavojot šķīdumu infūzijām, ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni.

TEPADINA devas aprēķināšana

TEPADINA lieto dažādās devās kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pacientiem pirms tradicionālas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT) hematoloģisku slimību vai norobežotu audzēju ārstēšanai.

TEPADINA deva pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem ir norādīta atbilstoši HPCT veidam (autologa vai allogēna) un slimībai.

Devas pieaugušajiem

AUTOLOGA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CENTRĀLĀS NERVU SISTĒMAS (CNS) LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā divas līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

KRŪTS VĒZIS

Ieteicamā deva ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas

HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā trīs līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

OLNĪCU VĒZIS

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 500 mg/m² (13,51 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

DZIMUMŠŪNU AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 185 mg/m² (5 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā vienu līdz divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Devas pediatriskiem pacientiem

AUTOLOGA HPCT

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 150 mg/m² dienā (6 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā) līdz 3250 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir robežās no 200 mg/m² dienā (8 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

REZISTENTA CITOPĒNIJA

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

GENĒTISKAS SLIMĪBAS

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

SIRPJSŪNU ANĒMIJA

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Šķīdināšana

TEPADINA ir jāizšķīdina ar 10 ml sterila ūdens injekcijām.

Izmantojot šļirci, kurai pievienota adata, aseptiski ievielci 10 ml sterila ūdens injekcijām.

Injicējiet šļirces saturu flakonā caur gumijas aizbāzni.

Atvienojiet šļirci un adatu un samaisiet saturu, vairākas reizes pagrozot flakonu.

Drīkst lietot vienīgi bezkrāsainus šķīdumus, kas nesatur sīkas daļiņas. Atšķaidītie šķīdumi dažkārt var būt opalescējoši; šādus šķīdumus drīkst lietot.

Turpmāka atšķaidīšana infūzijas maisā

Pagatavotais šķīdums ir hipotonisks, un pirms lietošanas tas vēl jāatšķaida ar 500 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (1 000 ml, ja deva ir lielāka par 500 mg) vai ar attiecīgu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma daudzumu, lai iegūtu galīgo TEPADINA koncentrāciju 0,5 – 1 mg/ml robežās.

Ievadīšana

Pirms ievadīšanas ir jāpārbauda, vai TEPADINA šķīdums infūzijām nesatur daļiņas. Šķīdumi, kas satur sīkas daļiņas, ir jāiznīcina.

Šķīdumu infūzijām pacientiem jāievada, izmantojot infūziju sistēmu, kas aprīkota ar 0,2 μm sistēmā iestrādātu filtru. Filtrēšana nemaina šķīduma iedarbību.

TEPADINA ir jāievada aseptiski 2–4 stundu ilgas infūzijas veidā istabas temperatūrā (apmēram 25°C) un parastā apgaismojumā.

Pirms un pēc katras infūzijas ilgkatetra sistēma ir jāizskalo ar aptuveni 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Iznīcināšana

TEPADINA ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

TEPADINA 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai thiotepa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TEPADINA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TEPADINA lietošanas
3. Kā lietot TEPADINA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TEPADINA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TEPADINA un kādam nolūkam to lieto

TEPADINA satur aktīvo vielu tiotepu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par alkilējošiem līdzekļiem.

TEPADINA lieto, lai sagatavotu pacientus kaulu smadzeņu pārstādīšanai. Tas darbojas, iznīcinot kaulu smadzeņu šūnas. Tas ļauj transplantēt jaunas kaulu smadzeņu šūnas (asinsrades cilmes šūnas), kas savukārt ļauj organismam veidot veselīgas asins šūnas. TEPADINA var lietot pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem.

2. Kas Jums jāzina pirms TEPADINA lietošanas

Nelietojiet TEPADINA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tiotepu;
- ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūs saņemat vakcīnu pret dzelteno drudzi, dzīva vīrusa vai baktēriju vakcīnas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir:

- aknu vai nieru darbības traucējumi;
- sirds vai plaušu darbības traucējumi;
- krampji/lēkmes (epilepsija) vai tās ir bijušas iepriekš (ja ārstēšanā lietots fenitoīns vai fosfenitoīns).

Tā kā TEPADINA iznīcina kaulu smadzenes, kas ir atbildīgas par asins šūnu ražošanu, ārstēšanas laikā būs regulāri jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu asinsainu.

Lai novērstu un ārstētu infekcijas, Jums būs jālieto pretinfekcijas līdzekļi.

TEPADINA var nākotnē izraisīt cita veida vēža rašanos. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šo risku.

Citas zāles un TEPADINA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Jums pirms TEPADINA lietošanas ir jāpastāsta ārstam, ja esat grūtniece vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Jūs nedrīkstat lietot TEPADINA grūtniecības laikā.

Gan sievietēm, gan vīriešiem, kuri lieto TEPADINA, ārstēšanas laikā ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Vīrieši nedrīkst radīt bērnu terapijas ar TEPADINA laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar TEPADINA.

TEPADINA var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Vīriešu dzimuma pacientiem ir jānoskaidro spermas saglabāšanas iespējas pirms terapijas uzsākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Iespējams, ka dažas tiotepa blakusparādības, piemēram, reibonis, galvassāpes un neskaidra redze, var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jūs ietekmē zāles, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

TEPADINA satur nātriju

Šīs zāles satur 709 mg (30,8 ml) nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā maisā. Tas ir līdzvērtīgi 35,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lieto TEPADINA

Jūsu ārsts aprēķinās devu atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam vai ķermeņa masai un Jūsu slimībai.

Kā lieto TEPADINA

TEPADINA ievada kvalificēts veselības aprūpes speciālists intravenozas infūzijas veidā (pilienuveidā vēnā) pēc flakona satura atšķaidīšanas. Katra infūzija ilgs aptuveni 2–4 stundas.

Lietošanas biežums

Jums infūzijas tiks veiktas ik pēc 12 vai 24 stundām. Ārstēšanas ilgums var būt līdz piecām dienām. Lietošanas biežums un ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no Jūsu slimības.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, TEPADINA var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagākās TEPADINA terapijas vai transplantācijas procedūras blakusparādības var būt:

- samazināts asins šūnu skaits asinsritē (plānotā zāļu iedarbība, lai sagatavotu Jūs transplantācijas infūzijai);
- infekcija;
- aknu darbības traucējumi, tostarp aknu vēnas nosprostošanās;
- transplantāta uzbrukums Jūsu organismam (reakcija ‘transplantāts pret saimnieku’);
- elpceļu komplikācijas.

Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins analīzes un aknu enzīmus, lai noteiktu un ārstētu šos traucējumus.

TEPADINA blakusparādības var rasties ar noteiktu sastopamības biežumu, kas ir definēts šādi:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- palielināta uzņēmība pret infekcijām;
- visa organisma iekaisums (sepsis);
- samazināts leukocītu, trombocītu un eritrocītu skaits (anēmija);
- transplantēto šūnu uzbrukums Jūsu organismam (reakcija 'transplantāts pret saimnieku');
- reibonis, galvassāpes, neskaidra redze;
- nekontrolēta ķermeņa raustīšanās (krampji);
- durstīšanas, tirpšanas sajūta vai nejūtīgums (parestēzija);
- daļējs kustību zudums;
- sirds darbības apstāšanās;
- slikta dūša, vemšana, caureja;
- mutes dobuma gļotādas iekaisums (mukozīts);
- kuņģa, barības vada, zarnu kairinājums;
- resnās zarnas iekaisums;
- anoreksija, samazināta ēstgriba;
- augsts glikozes līmenis asinīs;
- izsitumi uz ādas, nieze, ādas lobīšanās;
- ādas krāsas pārmaiņas (nejaukt ar dzelti – skatīt tālāk);
- ādas apsārtums (eritēma);
- matu izkrišana;
- muguras un vēdersāpes, sāpes;
- muskuļu un locītavu sāpes;
- patoloģiska elektriskā aktivitāte sirdī (aritmija);
- plaušu audu iekaisums;
- palielinātas aknas;
- izmainīta orgānu darbība;
- aknu vēnas nosprostošanās (aknu vēnu oklūzija);
- ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- dzirdes traucējumi;
- limfvadu nosprostošanās;
- paaugstināts asinsspiediens;
- paaugstināts aknu, nieru un gremošanas enzīmu līmenis;
- patoloģisks elektrolītu līmenis asinīs;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- drudzis, vispārējs vājums, drebuļi;
- asiņošana (hemorāģija);
- deguna asiņošana;
- vispārējs pietūkums šķidruma aiztures dēļ (tūska);
- sāpes vai iekaisums injekcijas vietā;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- samazināts spermatozoīdu skaits;
- maksts asiņošana;
- menstruāciju iztrūkums (amenoreja);
- atmiņas zudums;
- aizkavēta ķermeņa masas un auguma palielināšanās;
- urīnpūšļa darbības traucējumi;
- nepietiekama testosterona veidošanās;
- nepietiekama vairogdziedzera hormona veidošanās;
- nepietiekama hipofīzes darbība;
- apjukums.

Bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- trauksme, apjukums;
- patoloģiska kādas galvas smadzeņu artērijas sienas izvelvēšanās (intrakraniāla aneirisma);
- paaugstināts kreatinīna līmenis;
- alerģiskas reakcijas;

- asinsvada nosprostošanās (embolija);
- sirds ritma traucējumi;
- sirds vājums;
- sirds un asinsvadu vājums;
- skābekļa trūkums;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- plaušu asiņošana;
- elpošanas apstāšanās;
- asinis urīnā (hematūrija) un vidēji smaga nieru mazspēja;
- urīnpūšļa iekaisums;
- nepatīkama sajūta urinējot un samazināts izdalītā urīna daudzums (dizūrija un oligūrija);
- palielināts slāpekļa sastāvdaļu daudzums asinsritē (palielināts atlieku slāpekļa daudzums asinīs);
- katarakta;
- aknu mazspēja;
- galvas smadzeņu asiņošana;
- klepus;
- aizcietējums un gremošanas traucējumi;
- zarnu nosprotojums;
- kuņģa plīsums;
- muskuļu tonusa pārmaiņas;
- būtisks muskuļu kustību koordinācijas trūkums;
- zilumi maza trombocītu skaita dēļ;
- menopauzes simptomi;
- vēzis (otra primāra ļaundabīga slimība);
- patoloģiska galvas smadzeņu darbība,
- neauglība vīriešiem un sievietēm.

Retāk sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas iekaisums un lobīšanās (eritrodermiska psoriāze);
- delīrijs, nervozitāte, halucinācijas, uzbudinājums;
- kuņģa-zarnu trakta čūla;
- sirds muskuļu iekaisums (miokardīts);
- patoloģisks sirds stāvoklis (kardiomiopātija).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (asinsvados) (pulmonālā arteriālā hipertensija);
- smagi ādas bojājumi (piemēram, nopietni audu bojājumi, čūlas u.c.), kas var rasties visā ķermeņa virsmā un radīt draudus dzīvībai.
- smadzeņu daļas (dēvētas par balto vielu) bojājumi, kuri var būt bīstami dzīvībai (leikoencefalopātija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TEPADINA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, alumīnija apvalka etiķetes un maisa, pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C).
Nesasaldēt.

Maisu uzglabāt alumīnija apvalkā, lai pasargātu no aktivācijas.

Pēc maisa aktivācijas un izšķīdināšanas ir stabilas līdz 168 stundas, uzglabājot 2 °C–8 °C temperatūrā, un līdz 56 stundas, uzglabājot 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TEPADINA satur

- Aktīvā viela ir tiotepa.

Viens maiss satur 200 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt 2. punkta sadaļu „TEPADINA satur nātriju”).

TEPADINA ārējais izskats un iepakojums

TEPADINA tiek piegādātas divkameru maisā, kas satur 200 mg tiotepas un 200 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām.

Pēc izšķīdināšanas maiss satur dzidru un bezkrāsainu šķīdumu infūzijām.

Katrs maiss ir iepakots alumīnija apvalkā.

Katra kastīte satur 1 maisu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

ADIENCE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itālija

Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tel/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tel/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Tlf.: + 46 8 624 00 25

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

Deutschland

Accord Healthcare GmbH

Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

Accord Healthcare B.V.

Tel: +31 30 850 6014

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU**TEPADINA 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai**

Tiotepa

Izlasiet šos norādījumus pirms TEPADINA sagatavošanas un lietošanas.

1. IEPAKOJUMS

Viens maiss satur 200 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

TEPADINA pirms ievadīšanas ir jāizšķīdina.

2. DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS

TEPADINA devas aprēķināšana

TEPADINA lieto dažādās devās kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pacientiem pirms tradicionālas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT) hematoloģisku slimību vai norobežotu audzēju ārstēšanai.

TEPADINA deva pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ir norādīta atbilstoši HPCT veidam (autologa vai allogēna) un slimībai.

Ja nepieciešams, TEPADINA devas pielāgošana jāveic atbilstoši konkrētai lietošanai.

Gadījumā, ja nepieciešamā aprēķinātā deva pārsniedz 200 mg, taču tā ir zemāka par minētā daudzuma reizinājumu, lietotājam no TEPADINA flakoniem jāpievieno nepieciešamie mg, izmantojot attiecīgo TEPADINA 200 mg pieslēgvietu (Luera tipa pieslēgvietu) (lietošanas norādījumu 5. darbība lietošanas instrukcijā).

Gadījumā, ja nepieciešamā aprēķinātā deva ir zemāka par 200 mg, lietotājam jāatdala liekie pilnībā izšķīdinātā 1 mg/ml šķīduma mg vai infūzijas sūknī jāiestata ievadāmais zāļu daudzums ml.

Devas pieaugušajiem

AUTOLOGA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CENTRĀLĀS NERVU SISTĒMAS (CNS) LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā divas līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

KRŪTS VĒZIS

Ieteicamā deva ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā trīs līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

OLNĪCU VĒZIS

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 500 mg/m² (13,51 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

DZIMUMŠŪNU AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 185 mg/m² (5 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā vienu līdz divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Devas pediatriem pacientiem

AUTOLOGA HPCT

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 150 mg/m² dienā (6 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem,

nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā) līdz 3250 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir robežās no 200 mg/m² dienā (8 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

REZISTENTA CITOPĒNIJA

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

GENĒTISKAS SLIMĪBAS

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

SIRPJSŪNU ANĒMIJA

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Maisa aktivācija un izšķīdināšana

TEPADINA 200 mg jāizšķīdina ar 200 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu. Galīgais izšķīdinātais šķīdums tiek iegūts pēc atplēšamās divkameru maisa barjeras pārplēšanas un maisa saturs (pulvera un šķīdinātāja) sajaukšanas līdz pilnīgai pulvera izšķīšanai.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

Jālieto tikai bezkrāsaini šķīdumi bez cietajām daļiņām.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas noārdīšanās pazīmes.

Ievadīšana

Pirms ievadīšanas ir jāpārbauda, vai TEPADINA šķīdums infūzijām nesatur daļiņas. Šķīdumi, kas satur sīkas daļiņas, ir jāiznīcina.

Šķīdumu infūzijām pacientiem jāievada, izmantojot infūziju sistēmu, kas aprīkota ar 0,2 μm sistēmā iestrādātu filtru. Filtrēšana nemaina šķīduma iedarbību.

TEPADINA ir jāievada aseptiski 2–4 stundu ilgas infūzijas veidā istabas temperatūrā (apmēram 25°C) un parastā apgaismojumā.

Pirms un pēc katras infūzijas ilgkatetra sistēma ir jāizskalo ar aptuveni 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

3. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI ATKRITUMU LIKVIDĒŠANAI UN CITI NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS

Vispārēji

Ir jāievēro pareizas pretvēža līdzekļu lietošanas un iznīcināšanas procedūras. Veicot visas pārvešanas procedūras, ir stingri jāievēro aseptikas noteikumi; ieteicams darboties drošības zonā ar vertikālu lamināru gaisa plūsmu.

Tāpat kā lietojot citus citotoksiskos līdzekļus, sagatavojot un lietojot TEPADINA šķīdumus, ir jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas saskares ar ādu vai gļotādām. Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Sagatavojot šķīdumu infūzijām, ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni.

Iznīcināšana

TEPADINA ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

A attēls

1 — Apvalka ierobe



B attēls

2 — Slēptā pieslēgvietā (NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nelietot šo pieslēgvietu)

3 — Luera tipa pieslēgvietā

4 — Noskrūvējama pieslēgvietā

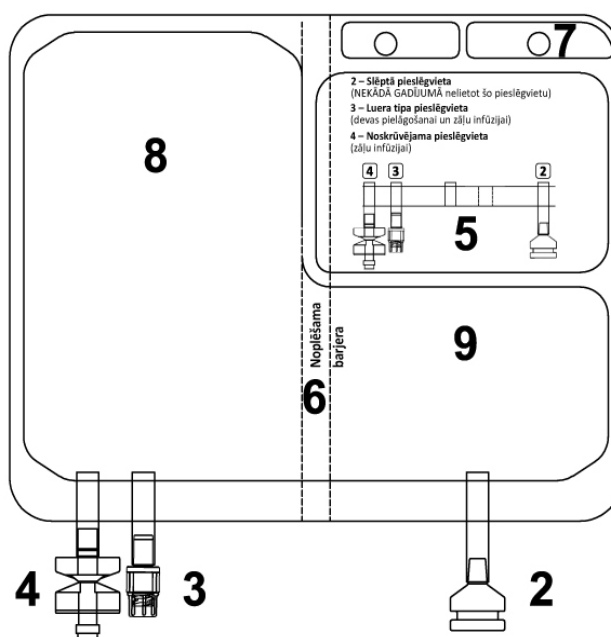
5 — Marķējuma vieta

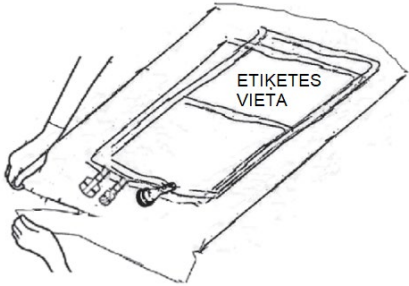
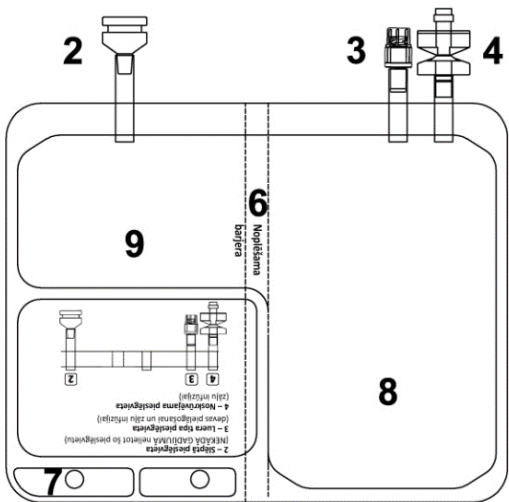
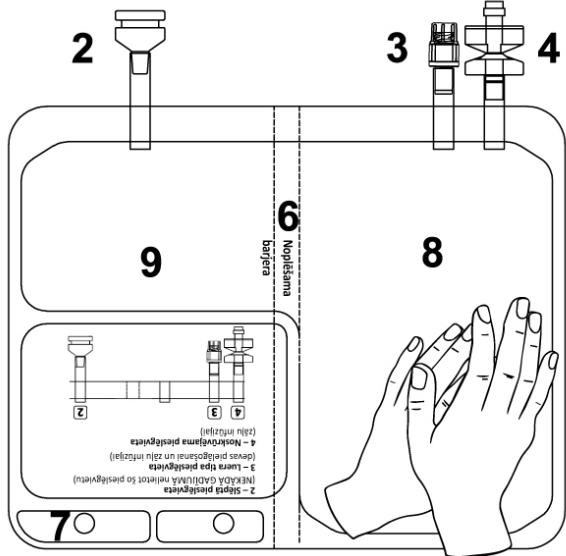
6 — Noplēšama barjera (jāpārplēš, lai aktivētu)

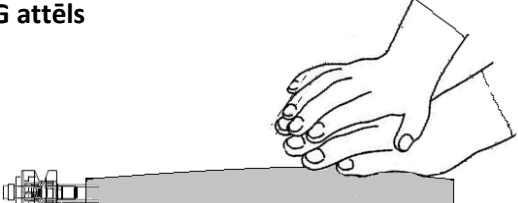
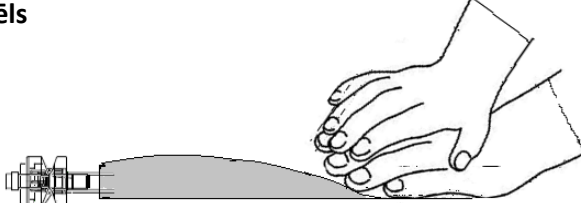
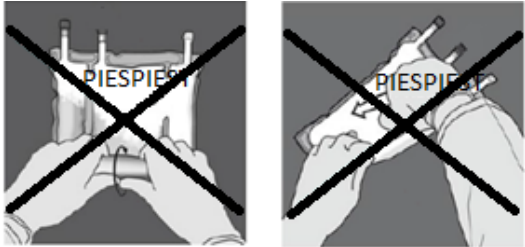
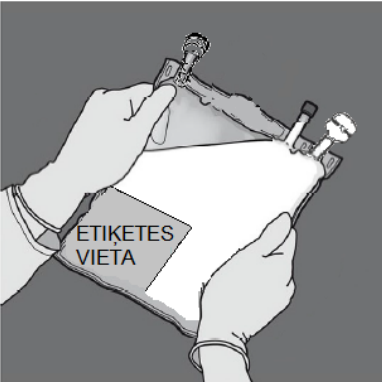
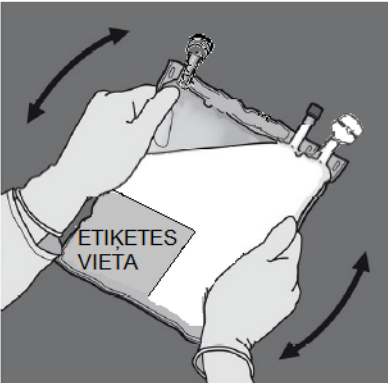
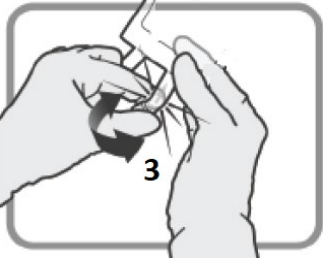
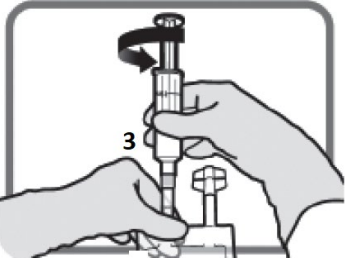
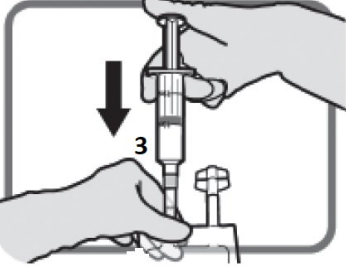
7 — Atvere (maisa piekarināšanai)

8 — Šķīdinātāja kamera

9 — Pulvera kamera



1 – APVALKA NOŅĒMŠANA	
a) Pirms atvēršanas novietojiet maisu uz tīras, stabilas virsmas. b) Noplēsiet apvalka ierobi, kas atrodas pieslēgvietu tuvumā (A attēls, 1. punkts). c) Atplēsiet īsās malas, lai piekļūtu iekšējam maisam, kā parādīts C attēlā.	d) Izņemiet elastīgo divkameru maisu no sekundārā alumīnija iepakojuma un atlociet maisu (D attēls).
C attēls 	D attēls 
2 – MAISA APSKATE PIRMS AKTIVĀCIJAS	3 – MAISA AKTIVĒŠANA
Novietojiet maisu uz tīras, sausas virsmas, lai teksta puse būtu pavērsta uz augšu un pieslēgvietas — virzienā prom no jums —, kā parādīts E attēlā. Pārbaudiet vai no savienojumu pieslēgvietām 2, 3, 4 un no kameras 8, 9 nenotiek šķidruma vai zāļu noplūde. Pārbaudiet noplēšamās barjeras 6 veselumu, pārliecinoties par šķidruma neesamību kamerā 9.	Salieciet kopā plaukstas uz kameras apakšdaļas 8 (kā parādīts F attēlā). Stingri piespiediet, lai pielietotu vienmērīgu spiedienu, līdz noplēšamā barjera 6 tiek pilnībā aktivēta (lai pārplēstu noplēšamo barjeru, pastāvīgs spiediens var būt jāpieliek līdz 5 sekundēm).
E attēls 	F attēls 

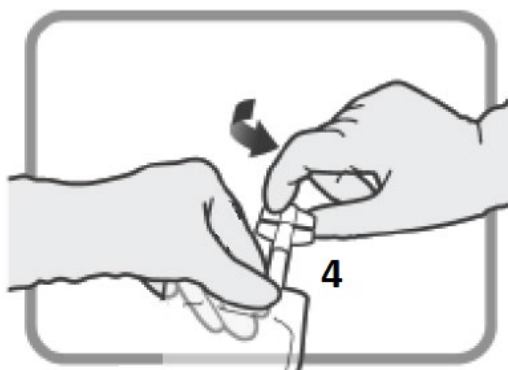
MAISS PIRMS AKTIVĀCIJAS	MAISS PĒC AKTIVĀCIJAS
G attēls 	H attēls 
NESASPIEDIET vai NEPIESPIEDIET stipri.	I attēls 
4 – MAISA APSKATE, LAI APSTIPRINĀTU AKTIVĀCIJU	
Pārbaudiet, vai noplēšamā barjera 6 tagad ir pilnībā aktivēta. Kameras 8 un 9 tiek savienotas. J attēls 	Viegli samaisiet, līdz zāles ir pilnīgā izšķīdušas. K attēls 
5 – DEVAS PIELĀGOŠANA. Skatiet 2. sadaļu „Devas un lietošanas veids” un 3. sadaļu „Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos”	
Ja nepieciešama devas koreģēšana, nosakiet, kura ir Luera tipa pieslēgvietas 3. Noņemiet plastmasas vāciņu no Luera tipa pieslēgvietas. L attēls 	Uzskrūvējiet Luera tipa ierīci, kā parādīts M attēlā. Pieslēgvietai 3 nepievienojiet ierīces, kurām nav Luera tipa savienojumu. M attēls  Nodrošiniet, ka savienojums ir pilnībā izveidots un pievilkts. Veiciet devas pielāgošanu, kā aprakstīts 2. un 3. sadaļā. N attēls  Pēc procedūras pabeigšanas noskrūvējiet ierīci. Pirms turpināt ar infūziju, uzlieciet plastmasas vāciņu uz Luera tipa pieslēgvietas 3

6 – PIEVIENOŠANA. Infūzijas komplektu var pievienot maisam, izmantojot vai nu Luera tipa savienotāju, vai smailes savienotāju.

A IESPĒJA — SMAILES PIEVIENOŠANA

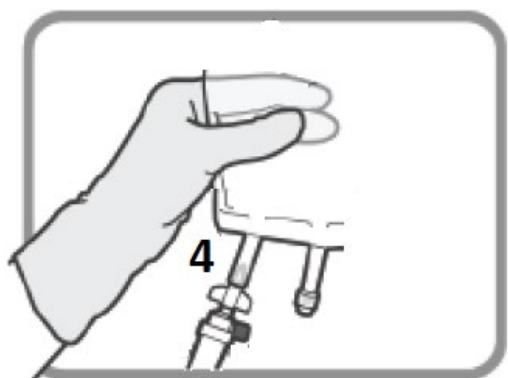
Ja tiek lietots smailes infūzijas komplekts, nosakiet, kura ir noskrūvējama pieslēgvietā **4**.

Pirms smailes ievietošanas noskrūvējiet plastmasas vāciņu.



O attēls

Ievietojiet smailes savienotāju.

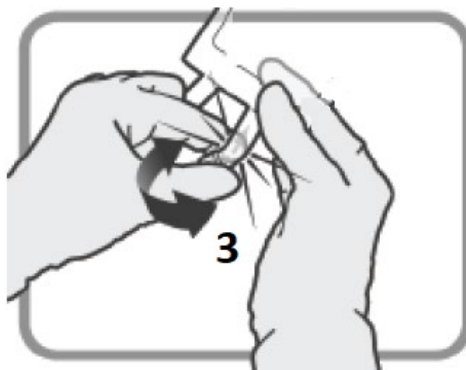


P attēls

B IESPĒJA — LUERA TIPĀ SAVIENOTĀJA PIEVIENOŠANA

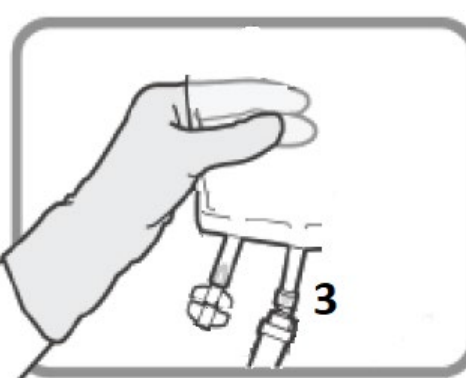
Ja tiek lietots Luera tipa savienotāja infūzijas komplekts, izvēlieties Luera tipa vāciņa pieslēgvietu **3**.

Pirms pievienot Luera tipa savienotāju, noņemiet plastmasas vāciņu no Luera tipa pieslēgvietas **3**.



Q attēls

Ievietojiet Luera tipa savienotāju.



R attēls

Nodrošiniet, ka savienojums ir pilnībā izveidots un pievilkts.

7 – MAISA PIEKARINĀŠANA

Piekariniet maisu aiz atveres **7**.

S attēls



Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

TEPADINA 400 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai thiotepa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TEPADINA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TEPADINA lietošanas
3. Kā lietot TEPADINA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TEPADINA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TEPADINA un kādam nolūkam to lieto

TEPADINA satur aktīvo vielu tiotepu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par alkilējošiem līdzekļiem.

TEPADINA lieto, lai sagatavotu pacientus kaulu smadzeņu pārstādīšanai. Tas darbojas, iznīcinot kaulu smadzeņu šūnas. Tas ļauj transplantēt jaunas kaulu smadzeņu šūnas (asinsrades cilmes šūnas), kas savukārt ļauj organismam veidot veselīgas asins šūnas. TEPADINA var lietot pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem.

2. Kas Jums jāzina pirms TEPADINA lietošanas

Nelietojiet TEPADINA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tiotepu;
- ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūs saņemat vakcīnu pret dzelteno drudzi, dzīva vīrusa vai baktēriju vakcīnas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir:

- aknu vai nieru darbības traucējumi;
- sirds vai plaušu darbības traucējumi;
- krampji/lēkmes (epilepsija) vai tās ir bijušas iepriekš (ja ārstēšanā lietots fenitoīns vai fosfenitoīns).

Tā kā TEPADINA iznīcina kaulu smadzenes, kas ir atbildīgas par asins šūnu ražošanu, ārstēšanas laikā būs regulāri jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu asinsainu.

Lai novērstu un ārstētu infekcijas, Jums būs jālieto pretinfekcijas līdzekļi.

TEPADINA var nākotnē izraisīt cita veida vēža rašanos. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šo risku.

Citas zāles un TEPADINA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Jums pirms TEPADINA lietošanas ir jāpastāsta ārstam, ja esat grūtniece vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Jūs nedrīkstat lietot TEPADINA grūtniecības laikā.

Gan sievietēm, gan vīriešiem, kuri lieto TEPADINA, ārstēšanas laikā ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Vīrieši nedrīkst radīt bērnu terapijas ar TEPADINA laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar TEPADINA.

TEPADINA var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Vīriešu dzimuma pacientiem ir jānoskaidro spermas saglabāšanas iespējas pirms terapijas uzsākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Iespējams, ka dažas tiotepa blakusparādības, piemēram, reibonis, galvassāpes un neskaidra redze, var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jūs ietekmē zāles, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

TEPADINA satur nātriju

Šīs zāles satur 1 418 mg (61,6 ml) nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā maisā. Tas ir līdzvērtīgi 70,9% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lieto TEPADINA

Jūsu ārsts aprēķinās devu atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam vai ķermeņa masai un Jūsu slimībai.

Kā lieto TEPADINA

TEPADINA ievada kvalificēts veselības aprūpes speciālists intravenozas infūzijas veidā (pilienuveidā vēnā) pēc flakona satura atšķaidīšanas. Katra infūzija ilgs aptuveni 2–4 stundas.

Lietošanas biežums

Jums infūzijas tiks veiktas ik pēc 12 vai 24 stundām. Ārstēšanas ilgums var būt līdz piecām dienām. Lietošanas biežums un ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no Jūsu slimības.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, TEPADINA var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagākās TEPADINA terapijas vai transplantācijas procedūras blakusparādības var būt:

- samazināts asins šūnu skaits asinsritē (plānotā zāļu iedarbība, lai sagatavotu Jūs transplantācijas infūzijai);
- infekcija;
- aknu darbības traucējumi, tostarp aknu vēnas nosprostošanās;
- transplantāta uzbrukums Jūsu organismam (reakcija ‘transplantāts pret saimnieku’);
- elpceļu komplikācijas.

Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins analīzes un aknu enzīmus, lai noteiktu un ārstētu šos traucējumus.

TEPADINA blakusparādības var rasties ar noteiktu sastopamības biežumu, kas ir definēts šādi:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- palielināta uzņēmība pret infekcijām;
- visa organisma iekaisums (sepsis);
- samazināts leukocītu, trombocītu un eritrocītu skaits (anēmija);
- transplantēto šūnu uzbrukums Jūsu organismam (reakcija ‘transplantāts pret saimnieku’);
- reibonis, galvassāpes, neskaidra redze;
- nekontrolēta ķermeņa raustīšanās (krampji);
- durstīšanas, tirpšanas sajūta vai nejūtīgums (parestēzija);
- daļējs kustību zudums;
- sirds darbības apstāšanās;
- slikta dūša, vemšana, caureja;
- mutes dobuma gļotādas iekaisums (mukozīts);
- kuņģa, barības vada, zarnu kairinājums;
- resnās zarnas iekaisums;
- anoreksija, samazināta ēstgriba;
- augsts glikozes līmenis asinīs;
- izsitumi uz ādas, nieze, ādas lobīšanās;
- ādas krāsas pārmaiņas (nejaukt ar dzelti – skatīt tālāk);
- ādas apsārtums (eritēma);
- matu izkrišana;
- muguras un vēdersāpes, sāpes;
- muskuļu un locītavu sāpes;
- patoloģiska elektriskā aktivitāte sirdī (aritmija);
- plaušu audu iekaisums;
- palielinātas aknas;
- izmainīta orgānu darbība;
- aknu vēnas nosprostošanās (aknu vēnu oklūzija);
- ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- dzirdes traucējumi;
- limfvadu nosprostošanās;
- paaugstināts asinsspiediens;
- paaugstināts aknu, nieru un gremošanas enzīmu līmenis;
- patoloģisks elektrolītu līmenis asinīs;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- drudzis, vispārējs vājums, drebuļi;
- asiņošana (hemorāģija);
- deguna asiņošana;
- vispārējs pietūkums šķidruma aiztures dēļ (tūska);
- sāpes vai iekaisums injekcijas vietā;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- samazināts spermatozoīdu skaits;
- maksts asiņošana;
- menstruāciju iztrūkums (amenoreja);
- atmiņas zudums;
- aizkavēta ķermeņa masas un auguma palielināšanās;
- urīnpūšļa darbības traucējumi;
- nepietiekama testosterona veidošanās;
- nepietiekama vairogdziedzera hormona veidošanās;
- nepietiekama hipofīzes darbība;
- apjukums.

Bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- trauksme, apjukums;
- patoloģiska kādas galvas smadzeņu artērijas sienas izvelvēšanās (intrakraniāla aneirisma);
- paaugstināts kreatinīna līmenis;
- alerģiskas reakcijas;

- asinsvada nosprostošanās (embolija);
- sirds ritma traucējumi;
- sirds vājums;
- sirds un asinsvadu vājums;
- skābekļa trūkums;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- plaušu asiņošana;
- elpošanas apstāšanās;
- asinis urīnā (hematūrija) un vidēji smaga nieru mazspēja;
- urīnpūšļa iekaisums;
- nepatīkama sajūta urinējot un samazināts izdalītā urīna daudzums (dizūrija un oligūrija);
- palielināts slāpekļa sastāvdaļu daudzums asinsritē (palielināts atlieku slāpekļa daudzums asinīs);
- katarakta;
- aknu mazspēja;
- galvas smadzeņu asiņošana;
- klepus;
- aizcietējums un gremošanas traucējumi;
- zarnu nosprotojums;
- kuņģa plīsums;
- muskuļu tonusa pārmaiņas;
- būtisks muskuļu kustību koordinācijas trūkums;
- zilumi maza trombocītu skaita dēļ;
- menopauzes simptomi;
- vēzis (otra primāra ļaundabīga slimība);
- patoloģiska galvas smadzeņu darbība,
- neauglība vīriešiem un sievietēm.

Retāk sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas iekaisums un lobīšanās (eritrodermiska psoriāze);
- delīrijs, nervozitāte, halucinācijas, uzbudinājums;
- kuņģa-zarnu trakta čūla;
- sirds muskuļu iekaisums (miokardīts);
- patoloģisks sirds stāvoklis (kardiomiopātija).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (asinsvados) (pulmonālā arteriālā hipertensija);
- smagi ādas bojājumi (piemēram, nopietni audu bojājumi, čūlas u.c.), kas var rasties visā ķermeņa virsmā un radīt draudus dzīvībai.
- smadzeņu daļas (dēvētas par balto vielu) bojājumi, kuri var būt bīstami dzīvībai (leikoencefalopātija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TEPADINA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, alumīnija apvalka etiķetes un maisa, pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C–8°C).
Nesasaldēt.

Maisu uzglabāt alumīnija apvalkā, lai pasargātu no aktivācijas.

Pēc maisa aktivācijas un izšķīdināšanas ir stabilas līdz 168 stundas, uzglabājot 2 °C–8 °C temperatūrā, un līdz 56 stundas, uzglabājot 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TEPADINA satur

- Aktīvā viela ir tiotepa.

Viens maiss satur 400 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt 2. punkta sadaļu „TEPADINA satur nātriju”).

TEPADINA ārējais izskats un iepakojums

TEPADINA tiek piegādātas divkameru maisā, kas satur 400 mg tiotepas un 400 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām.

Pēc izšķīdināšanas maiss satur dzidru un bezkrāsainu šķīdumu infūzijām.

Katrs maiss ir iepakots alumīnija apvalkā.

Katra kastīte satur 1 maisu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

ADIENCE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Itālija

Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigi/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tel/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tel/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB

Tlf.: + 46 8 624 00 25

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

Deutschland

Accord Healthcare GmbH

Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

Accord Healthcare B.V.

Tel: +31 30 850 6014

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU

TEPADINA 400 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai Tiotepa

Izlasiet šos norādījumus pirms TEPADINA sagatavošanas un lietošanas.

1. IEPAKOJUMS

Viens maiss satur 400 mg tiotepas.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

TEPADINA pirms ievadīšanas ir jāizšķīdina.

2. DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS

TEPADINA devas aprēķināšana

TEPADINA lieto dažādās devās kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pacientiem pirms tradicionālas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT) hematoloģisku slimību vai norobežotu audzēju ārstēšanai.

TEPADINA deva pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ir norādīta atbilstoši HPCT veidam (autologa vai allogēna) un slimībai.

Ja nepieciešams, TEPADINA devas pielāgošana jāveic atbilstoši konkrētai lietošanai.

Gadījumā, ja nepieciešamā aprēķinātā deva pārsniedz 400 mg, taču tā ir zemāka par minētā daudzuma reizinājumu, lietotājam no TEPADINA flakoniem jāpievieno nepieciešamie mg, izmantojot attiecīgo TEPADINA 400 mg pieslēgvietu (Luera tipa pieslēgvietu) (lietošanas norādījumu 5. darbība lietošanas instrukcijā).

Gadījumā, ja nepieciešamā aprēķinātā deva ir zemāka par 400 mg, lietotājam jāatdala liekie pilnībā izšķīdinātā 1 mg/ml šķīduma mg vai infūzijas sūknī jāiestata ievadāmais zāļu daudzums ml.

Devas pieaugušajiem

AUTOLOGA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m² dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m² (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CENTRĀLĀS NERVU SISTĒMAS (CNS) LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā divas līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

KRŪTS VĒZIS

Ieteicamā deva ir robežās no 120 mg/m² dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m² (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m² dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā trīs līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

OLNĪCU VĒZIS

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 500 mg/m² (13,51 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

DZIMUMŠŪNU AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m² dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m² (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA

Ieteicamā deva ir 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 185 mg/m² (5 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir robežās no 185 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m² dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā vienu līdz divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir 370 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Devas pediatriem pacientiem

AUTOLOGA HPCT

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 150 mg/m² dienā (6 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

CNS AUDZĒJI

Ieteicamā deva ir robežās no 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā) līdz 3250 mg/m² dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m² (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LEIKOZE

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA

Ieteicamā deva ir robežās no 200 mg/m² dienā (8 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

REZISTENTA CITOPĒNIJA

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m² (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ĢENĒTISKAS SLIMĪBAS

Ieteicamā deva ir 125 mg/m² dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

SIRPJSŪNU ANĒMIJA

Ieteicamā deva ir 250 mg/m² dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m² (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Maisa aktivācija un izšķīdināšana

TEPADINA jāizšķīdina ar 400 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu. Galīgais izšķīdinātais šķīdums tiek iegūts pēc atplēšamās divkameru maisa barjeras pārplēšanas un maisa satura (pulvera un šķīdinātāja) sajaukšanas līdz pilnīgai pulvera izšķīšanai.

Pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju katrs šķīduma ml satur 1 mg tiotepas.

Jālieto tikai bezkrāsaini šķīdumi bez cietajām daļiņām.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas noārdīšanās pazīmes.

Ievadišana

Pirms ievadišanas ir jāpārbauda, vai TEPADINA šķīdums infūzijām nesatur daļiņas. Šķīdumi, kas satur sīkas daļiņas, ir jāiznīcina.

Šķīdumu infūzijām pacientiem jāievada, izmantojot infūziju sistēmu, kas aprīkota ar 0,2 µm sistēmā iestrādātu filtru. Filtrēšana nemaina šķīduma iedarbību.

TEPADINA ir jāievada aseptiski 2–4 stundu ilgas infūzijas veidā istabas temperatūrā (apmēram 25°C) un parastā apgaismojumā.

Pirms un pēc katras infūzijas ilgkatetra sistēma ir jāizskalo ar aptuveni 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

3. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI ATKRITUMU LIKVIDĒŠANAI UN CITI NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS

Vispārēji

Ir jāievēro pareizas pretvēža līdzekļu lietošanas un iznīcināšanas procedūras. Veicot visas pārvešanas procedūras, ir stingri jāievēro aseptikas noteikumi; ieteicams darboties drošības zonā ar vertikālu lamināru gaisa plūsmu.

Tāpat kā lietojot citus citotoksiskos līdzekļus, sagatavojot un lietojot TEPADINA šķīdumus, ir jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas saskares ar ādu vai gļotādām. Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Sagatavojot šķīdumu infūzijām, ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni.

Iznīcināšana

TEPADINA ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

A attēls

1 — Apvalka ierobe



B attēls

2 — Slēptā pieslēgvietā (NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nelietot šo pieslēgvietu)

3 — Luera tipa pieslēgvietā

4 — Noskrūvējama pieslēgvietā

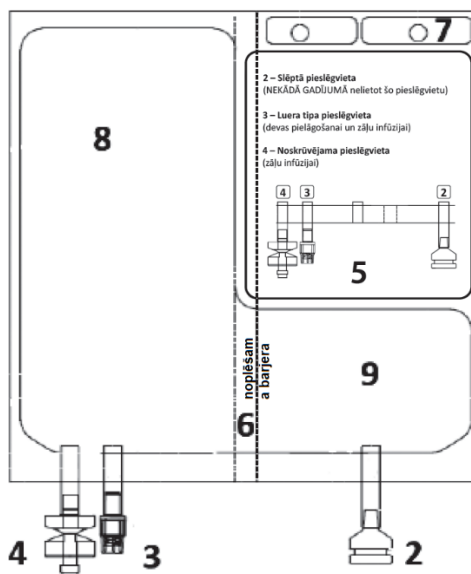
5 — Marķējuma vieta

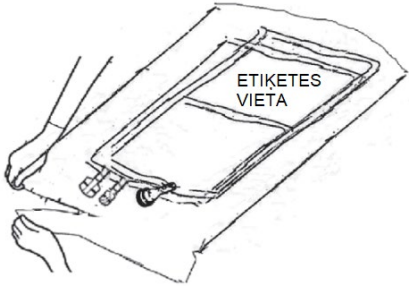
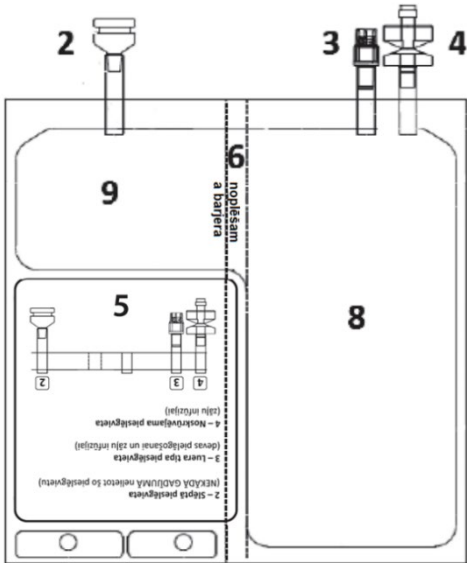
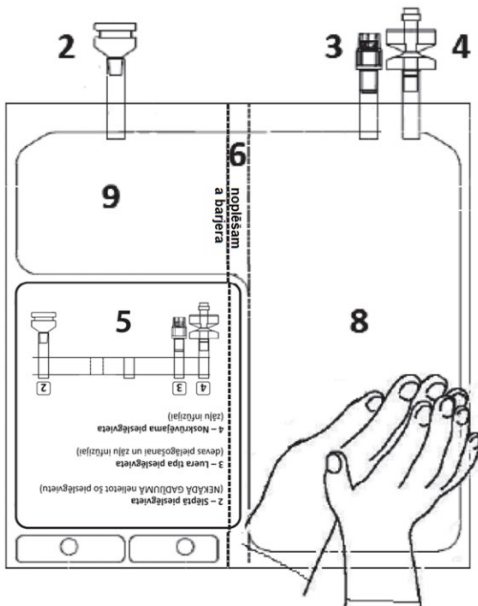
6 — Noplēšama barjera (jāpārplēš, lai aktivētu)

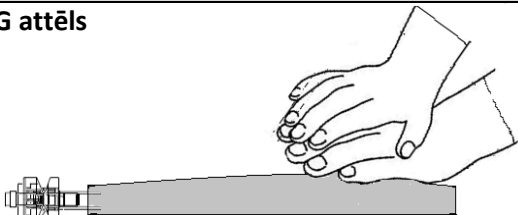
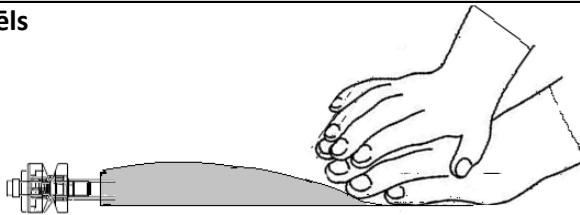
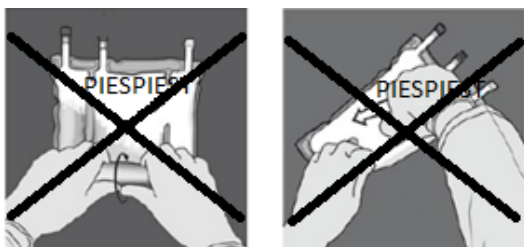
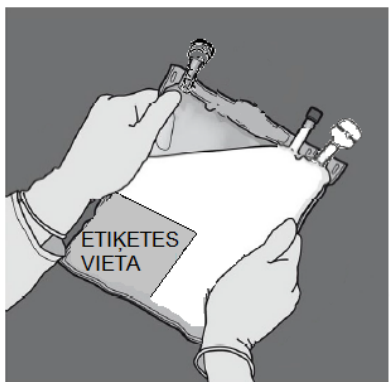
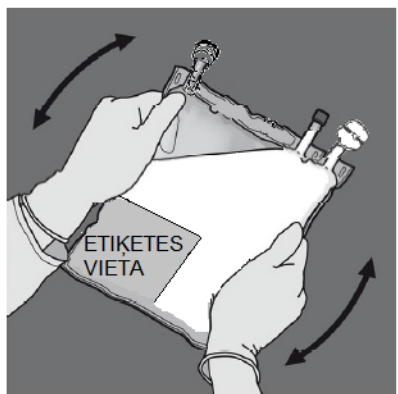
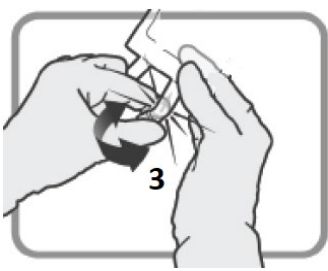
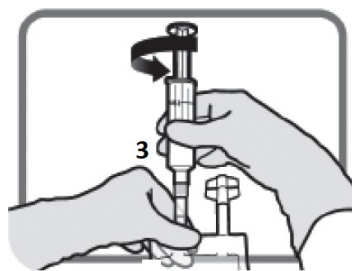
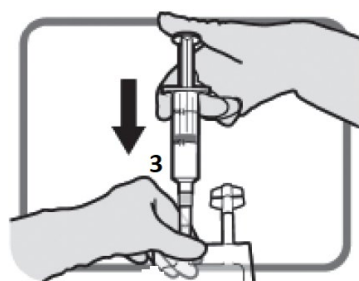
7 — Atvere (maisa piekarināšanai)

8 — Šķīdinātāja kamera

9 — Pulvera kamera



1 – APVALKA NOŅĒMŠANA	
a) Pirms atvēršanas novietojiet maisu uz tīras, stabilas virsmas. b) Noplēsiet apvalka ierobi, kas atrodas pieslēgvietu tuvumā (A attēls, 1. punkts). c) Atplēsiet īsās malas, lai piekļūtu iekšējam maisam, kā parādīts C attēlā.	d) Izņemiet elastīgo divkameru maisu no sekundārā alumīnija iepakojuma un atlociet maisu (D attēls).
C attēls 	D attēls 
2 – MAISA APSKATE PIRMS AKTIVĀCIJAS	3 – MAISA AKTIVĒŠANA
Novietojiet maisu uz tīras, sausas virsmas, lai teksta puse būtu pavērsta uz augšu un pieslēgvietas — virzienā prom no jums —, kā parādīts E attēlā. Pārbaudiet vai no savienojumu pieslēgvietām 2, 3, 4 un no kameras 8, 9 nenotiek šķidruma vai zāļu noplūde. Pārbaudiet noplēšamās barjeras 6 veselumu, pārliecinoties par šķidruma neesamību kamerā 9.	Salieciet kopā plaukstas uz kameras apakšdaļas 8 (kā parādīts F attēlā). Stingri piespiediet, lai pielietotu vienmērīgu spiedienu, līdz noplēšamā barjera 6 tiek pilnībā aktivēta (lai pārplēstu noplēšamo barjeru, pastāvīgs spiediens var būt jāpieliek līdz 5 sekundēm).
E attēls 	F attēls 

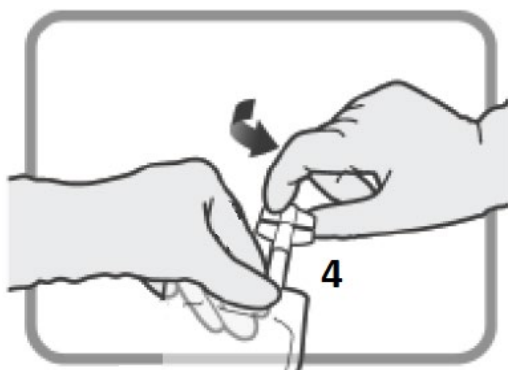
MAISS PIRMS AKTIVĀCIJAS		MAISS PĒC AKTIVĀCIJAS	
G attēls 	H attēls 		
NESASPIEDIET vai NEPIESPIEDIET stipri.	I attēls 		
4 – MAISA APSKATE, LAI APSTIPRINĀTU AKTIVĀCIJU			
Pārbaudiet, vai noplēšamā barjera 6 tagad ir pilnībā aktivēta. Kameras 8 un 9 tiek savienotas. J attēls 	Viegli samaisiet, līdz zāles ir pilnīgā izšķīdušas. K attēls 		
5 – DEVAS PIELĀGOŠANA. Skatiet 2. sadaļu „Devas un lietošanas veids” un 3. sadaļu „Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos”			
Ja nepieciešama devas koreģēšana, nosakiet, kura ir Luera tipa pieslēgvietas 3. Noņemiet plastmasas vāciņu no Luera tipa pieslēgvietas.  L attēls	Uzskrūvējiet Luera tipa ierīci, kā parādīts M attēlā. Pieslēgvietai 3 nepievienojiet ierīces, kurām nav Luera tipa savienojumu.  M attēls Nodrošiniet, ka savienojums ir pilnībā izveidots un pievilkts.	Veiciet devas pielāgošanu, kā aprakstīts 2. un 3. sadaļā.  N attēls Pēc procedūras pabeigšanas noskrūvējiet ierīci. Pirms turpināt ar infūziju, uzlieciet plastmasas vāciņu uz Luera tipa pieslēgvietas 3	

6 – PIEVIENOŠANA. Infūzijas komplektu var pievienot maisam, izmantojot vai nu Luera tipa savienotāju, vai smailes savienotāju.

A IESPĒJA — SMAILES PIEVIENOŠANA

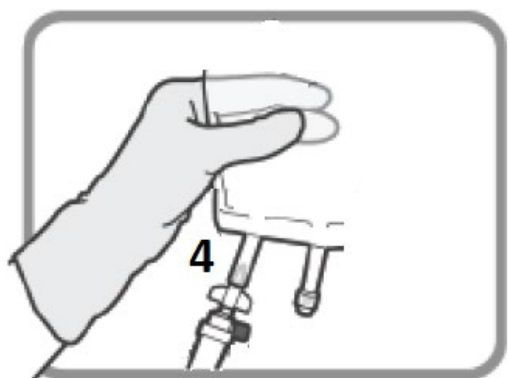
Ja tiek lietots smailes infūzijas komplekts, nosakiet, kura ir noskrūvējama pieslēgvietā **4**.

Pirms smailes ievietošanas noskrūvējiet plastmasas vāciņu.



O attēls

Ievietojiet smailes savienotāju.

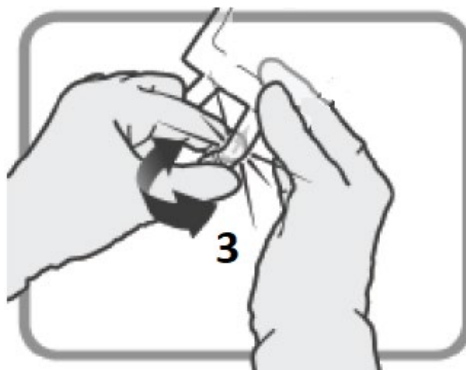


P attēls

B IESPĒJA — LUERA TIPĀ SAVIENOTĀJA PIEVIENOŠANA

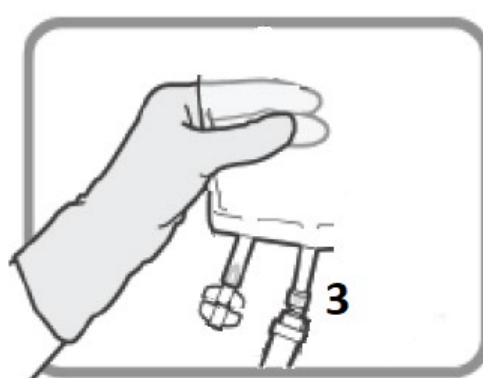
Ja tiek lietots Luera tipa savienotāja infūzijas komplekts, izvēlieties Luera tipa vāciņa pieslēgvietu **3**.

Pirms pievienot Luera tipa savienotāju, noņemiet plastmasas vāciņu no Luera tipa pieslēgvietas **3**.



Q attēls

Ievietojiet Luera tipa savienotāju.



R attēls

Nodrošiniet, ka savienojums ir pilnībā izveidots un pievilkt.

7 – MAISA PIEKARINĀŠANA

Piekariniet maisu aiz atveres **7**.

S attēls

