

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
TERADINA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TERADINA 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Един флакон с прах съдържа 15 mg тиотепа (thiotepa).
След реконституиране с 1,5 ml вода за инжекции, всеки ml разтвор съдържа 10 mg тиотепа (10 mg/ml).

TERADINA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Един флакон с прах съдържа 100 mg тиотепа (thiotepa).
След реконституиране с 10 ml вода за инжекции, всеки ml разтвор съдържа 10 mg тиотепа (10 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Бял кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

TERADINA е показан в комбинация с други лекарствени продукти за химиотерапия:

- със или без цялостно облъчване на тялото (TBI), като кондициониращо лечение преди алогенна или автоложна трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки (НРСТ) при хематологични заболявания при възрастни или педиатрични пациенти;
- когато е подходяща химиотерапия с висока доза заедно с приложение на НРСТ при солидни тумори при възрастни и педиатрични пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението на TERADINA трябва да се следи от лекар, който има опит в кондициониращо лечение преди трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки.

Дозировка

TERADINA се прилага в различни дози, в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти при пациенти с хематологични заболявания или солидни тумори преди НРСТ.

Дозировката на TERADINA е представена при възрастни и педиатрични пациенти, според вида НРСТ (автоложна или алогенна) и заболяването.

Възрастни пациенти

АВТОЛОЖНА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА (ЦНС)

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 2 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ГЪРДАТА

Препоръчителната доза варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 3 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 3 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ЯЙЧНИЦИТЕ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 500 mg/m² (13,51 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза при лимфом е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 185 mg/m² (5 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Педиатрична популация

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 150 mg/m²/ден (6 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 200 mg/m²/ден (8 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

СЪРПОВИДНО-КЛЕТЪЧНА АНЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са извършвани проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като тиотепа и неговите метаболити се екскретират в малка степен с урината, не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена бъбречна недостатъчност. Въпреки това се препоръчва да се внимава (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Тиотепа не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като тиотепа се метаболизира главно чрез черния дроб, трябва да се внимава, когато тиотепа се използва при пациенти със съществуващо увреждане на чернодробната функция, особено при онези с тежко чернодробно увреждане. Не се препоръчва коригиране на дозата при преходни промени на чернодробните показатели (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Приложението на тиотепа не е специално изследвано при пациенти в старческа възраст. Въпреки това, в клиничните проучвания, една част от пациентите над 65-годишна възраст получават същата кумулативна доза като другите пациенти. Не се счита за необходимо коригиране на дозата.

Начин на приложение

ТЕРАДИНА трябва да се прилага от квалифициран медицински специалист като 2-4-часова интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър. Един флакон трябва да се реконструира с 1,5 ml (ТЕРАДИНА 15 mg) или 10 ml (ТЕРАДИНА 100 mg) стерилна вода за инжекции. Общият обем на разтворените за приложение флакони, преди приложение трябва да се разрежи допълнително с 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), (1 000 ml, ако дозата е по-голяма от 500 mg). При деца, ако дозата е по-малка от 250 mg, може да бъде използван съответният обем на инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за достигане крайна концентрация на ТЕРАДИНА между 0,5 и 1 mg/ml. За указания относно реконституирането и последващото разреждане на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със ъс или приложение на лекарствения продукт

Може да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Затова при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество.

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

Едновременно приложение с ваксина срещу жълта треска и ваксини с живи вируси и бактерии (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Последствието от лечението с тиотепа в препоръчителните доза и схема е тежка миелосупресия, наблюдавана при всички пациенти. Може да се развие тежка гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия или комбинация от тях. В периода на лечението трябва често да се проверява пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и тромбоцитите, докато се постигне възстановяване. Поддържането на тромбоцитите и червените кръвни клетки, както и използването на растежни фактори като гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF), трябва да се прилага по медицинско показание. Препоръчва се всекидневно проследяване на броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите в периода на терапията с тиотепа и след трансплантацията за поне 30 дни.

Трябва да се има предвид профилактичната или емпиричната употреба на антиинфекциозни продукти (антибактериални, антимикотици, противовирусни) за превенция и контрол на инфекции в периода на периода на неутропения.

Тиотепа не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като тиотепа се метаболизира главно чрез черния дроб, трябва да се внимава, когато тиотепа се използва при пациенти със съществуващо увреждане на чернодробната функция, особено при тези с тежко чернодробно увреждане. Препоръчва се серумната трансаминаза, алкална фосфатаза и билирубин да се следят редовно, при лечение на такива пациенти след трансплантацията, за ранно откриване на хепатотоксичност.

Пациенти, които са се подлагали на лъчетерапия, повече от или за три цикъла химиотерапия или предишна трансплантация на прогениторни клетки, може да са изложени на повишен риск от чернодробно венооклузивно заболяване (вж. точка 4.8).

Трябва да се внимава с пациенти с анамнеза за сърдечни заболявания, а сърдечната функция трябва да се наблюдава редовно при пациенти, приемащи тиотепа.

Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за бъбречни заболявания и да се предвиди периодично наблюдение на бъбречната функция, в периода на терапия с тиотепа.

Тиотепа може да предизвика белодробна токсичност, която може да се добави към ефектите от други цитотоксични агенти (бусулфан, флударабин и циклофосфамид) (вж. точка 4.8).

Предишно мозъчно или черепно-мозъчно облъчване може да допринесе за тежки токсични реакции (например енцефалопатия).

Повишеният риск от вторично злокачествено заболяване при тиотепа, известен карциноген при хората, трябва да се обясни на пациента.

Не се препоръчва едновременното приложение с живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксини за жълта треска), фенитоин и фосфенитоин (вж. точка 4.5).

Тиотепа не трябва да се прилага едновременно с циклофосфамид, когато двата лекарствени продукта са налични в едно и също кондициониращо лечение. TERADINA трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид (вж. точка 4.5).

При едновременно приложение на тиотепа и инхибитори на CYP2B6 или CYP3A4, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани клинично (вж. точка 4.5).

Както повечето алкилиращи средства, тиотепа може да увреди фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да обмислят криоконсервация на сперматозоиди, преди започване на лечението (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Специфични взаимодействия с тиотепа

Ваксини с живи вируси и бактерии не трябва да се прилагат на пациент, приемащ имunosupресивно химиотерапевтично средство, и трябва да изминат поне три месеца след прекратяването на терапията и ваксинацията.

Тиотепа очевидно се метаболизира от CYP2B6 и CYP3A4. Едновременното приложение с инхибитори на CYP2B6 (например клопидогрел и тиклодипин) или CYP3A4 (например азолни антимикотици, макролиди като еритромицин, кларитромицин, телитромицин и протеазни инхибитори) може да повиши плазмените концентрации на тиотепа и потенциално да намали концентрациите на активния метаболит ТЕРА. Едновременното приложение на индуктори на цитохром P450 (като рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал) може да увеличи метаболизма на тиотепа, което води до повишени плазмени концентрации на активния метаболит. Затова при едновременно приложение на тиотепа и тези лекарствени продукти, пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани в клинични условия.

Тиотепа е слаб инхибитор на CYP2B6 и затова може потенциално да повиши плазмените концентрации на веществата, метаболизирани от CYP2B6, като ифосфамид, тамоксифен, бупропион, ефавиренц и циклофосфамид. CYP2B6 катализира метаболитното превръщане на циклофосфамид до неговата активна форма 4-хидроксициклофосфамид (4-ОНСР) и едновременното приложение на тиотепа може да доведе до намалени концентрации на активния 4-ОНСР. Затова при едновременно приложение на тиотепа и тези лекарствени продукти трябва да се извършва наблюдение в клинични условия.

Противопоказания при едновременно приложение

Ваксина за жълта треска: риск от генерализирано заболяване с летален изход, предизвикано от ваксината.

В общи линии, ваксини с живи вируси и бактерии не трябва да се прилагат на пациент, приемащ имunosupресивно химиотерапевтично средство, и трябва да изминат поне три месеца след прекратяването на терапията и ваксинацията.

Не се препоръчва едновременно приложение

Живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксина за жълта треска): Риск от системни, вероятно с летален изход заболявания. Рискът се увеличава при пациенти, които вече са имunosupресирани от основното заболяване.

Вместо това трябва да се използва ваксина с инактивирани вируси, когато е възможно (полиомиелит).

Фенитоин: Риск от екзацербация на конвулсиите в резултат на намаляване на резорбцията в храносмилателния тракт на фенитоин, причинено от цитотоксичен агент, поради повишен чернодробен метаболизъм на фенитоин.

Едновременно приложение, което трябва да се има предвид

Циклоспорин, такролимус: Прекомерна имunosupресия с риск от лимфопролиферация.

Алкилиращите химиотерапевтични агенти, включително тиотепа, инхибират плазмената псевдохолинестераза с 35% до 70%. Действието на сукцинилхолин може да се удължи с 5 до 15 минути.

Тиотепа не трябва да се прилага едновременно с циклофосфамид, когато двата лекарствени продукта са налични в едно и също кондициониращо лечение. ТЕРАDINA трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид.

Едновременното приложение на тиотепа и други миелосупресивни или миелотоксични агенти (т.е. циклофосфамид, мелфалан, бусульфен, флударабин, треосулфан) може да предизвика потенциален риск от хематологични нежелани реакции поради припокриващите се профили на токсичност на тези лекарствени продукти.

Взаимодействие, общо за всички цитотоксични средства

В случай на злокачествено заболяване често се прилага антикоагулантно лечение поради повишаването на риска от тромбоза. Високата интра-индивидуална вариабилност на коагулационния статус при злокачествено заболяване и потенциалното взаимодействие между перорални антикоагуланти и противоракова химиотерапия изискват, ако е решено пациентът да се лекува с перорални антикоагуланти, повишаване на честотата на проследяване на INR (Международно съотношението на нормализиране).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция в периода на лечение и да си направят тест за бременност преди начало на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да зачеват дете, докато се лекуват и една година след прекратяване на лечението (вж. точка 5.3)

Бременност

Няма данни за употребата на тиотепа в периода на бременност. В предклиничните проучвания тиотепа, както повечето алкилиращи средства, показва, че предизвиква ембриофетален леталитет и тератогенност (вж. точка 5.3). Поради това, тиотепа е противопоказан в периода на бременност.

Кърмене

Не е известно дали тиотепа се екскретира в кърмата. Поради фармакологичните си свойства и потенциалната токсичност за новородените/кърмачетата, кърменето е противопоказно в периода на лечение с тиотепа.

Фертилитет

Както повечето алкилиращи средства, тиотепа може да увреди фертилитета при мъжете и жените.

Пациентите от мъжки пол трябва да обмислят криоконсервация на сперматозоиди, преди започване на лечението. (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TEPADINA повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможно е определени нежелани реакции към тиотепа като световъртеж, главоболие и замъглено зрение, да повлияят на тези функции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Безопасността на тиотепа е изследвана чрез преглеждане на нежеланите събития, съобщени в публикуваните данни от клинични изпитвания. В тези проучвания общо 6 588 възрастни пациенти и 902 педиатрични пациенти получават тиотепа за кондициониращо лечение преди трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки.

Сериозните токсични реакции, засягащи хематологичната, чернодробната и белодробната система, се считат за очаквани последствия на подготвителния режим и трансплантационния процес. Те включват инфекция и реакция на присадката срещу приемателя (GVHD), които, въпреки че не са директно свързани, са основните причини за заболяемост и смъртност, особено при алогенна НРСТ.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при различните подготвителни лечения, включващи тиотепа, са: инфекции, цитопения, остра и хронична форма на GVHD, стомашно-чревни нарушения, хеморагичен цистит и възпаление на лигавиците.

Левкоенцефалопатия

След лечение с тиотепа се наблюдават случаи на левкоенцефалопатия при възрастни и педиатрични пациенти с множество предишни химиотерапии, включително метотрексат и лъчева терапия. Някои случаи завършват с летален изход.

Списък на нежеланите реакции в таблица

Възрастни пациенти

Нежеланите реакции, за които се счита, че може би са свързани с кондициониращо лечение, включващо тиотепа, съобщени при възрастни пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системо-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Увеличена податливост на инфекции Сепсис		Синдром на токсичен шок	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Вторично злокачествено заболяване, свързано с лечението		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения Тромбоцитопения Фебрилна неутропения Анемия Панцитопения Гранулоцитопения			
Нарушения на имунната система	Остра реакция на присадката срещу приемателя Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свръхчувствителност		
Нарушения на ендокринната система		Хипопитуитаризъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Хипергликемия с намален апетит			
Психични нарушения	Състояние на обърканост Промени в психичното състояние	Тревожност	Делириум Нервност Халюцинации Възбуда	
Нарушения на нервната система	Световъртеж Главоболие Замъглено зрение Енцефалопатия Конвулсии Парестезия	Интракраниална аневризма Екстрапирамидни нарушения Когнитивни нарушения Церебрална хеморагия		Левкоенцефалопатия
Нарушения на очите	Конюнктивит	Катаракта		

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Увреждания на слуха Ототоксичност Шум в ушите			
Сърдечни нарушения	Аритмия	Тахикардия Сърдечна недостатъчност	Кардиомиопатия Миокардит	
Съдови нарушения	Лимфоедем Хипертония	Хеморагичен емболизъм		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Идиопатичен пневмоничен синдром Епистаксис	Белодробен едем Кашлица Пневмония	Хипоксия	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Стоматит Езофагит Повръщане Диария Диспепсия Коремна болка Ентерит Колит	Запек Стомашно-чревна перфорация Илеус	Стомашно-чревна язва	
Хепатобилиарни нарушения	Венооклузивно чернодробно заболяване Хепатомегалия Жълтеница			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Сърбеж Алопеция	Еритем	Нарушение на пигментацията Еритродермален псориазис	Тежки токсични кожни реакции, включително случаи на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в гърба Миалгия Артралгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хеморагичен цистит	Дизурия Олигурия Бъбречна недостатъчност Цистит Хематурия		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Азооспермия, Аменорея Вагинална хеморагия	Менопаузални симптоми Безплодие при жените Безплодие при мъжете		

Системо-органи класове	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска Астения Втрисане Генерализиран едем Възпаление на мястото на приложение Болка на мястото на приложение Възпаление на лигавиците	Мултиорганна недостатъчност Болка		
Изследвания	Повишено тегло Повишено ниво на билирубин в кръвта Повишени трансаминази Повишено ниво на амилазата в кръвта	Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на урея в кръвта Повишена гама-глутамилтрансфераза Повишено ниво на алкална фосфатаза в кръвта Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза		

Педиатрична популация

Нежеланите реакции, за които се счита, че може би са свързани с кондициониращо лечение, включващо тиотепа, съобщени при педиатрични пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системо-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Увеличена податливостта на инфекции Сепсис	Тромбоцитопенична пурпура	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Вторично злокачествено заболяване, свързано с лечението	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Фебрилна неутропения Анемия Панцитопения Гранулоцитопения		
Нарушения на имунната система	Остра реакция на присадката срещу приемателя Хронична реакция на присадката срещу		

Системо-органи класове	Много чести	Чести	С неизвестна честота
	приемателя		
Нарушения на ендокринната система	Хипопитуитаризъм, Хипогонадизъм Хипотиреоидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Хипергликемия		
Психични нарушения	Промени в психичното състояние	Психично разстройство поради общото здравословно състояние	
Нарушения на нервната система	Главоболие Енцефалопатия Конвулсии Церебрална хеморагия Пареза, свързана с увреждане на паметта	Атаксия	Левкоенцефалопатия
Нарушения на ухото и лабиринта	Увреждания на слуха		
Сърдечни нарушения	Сърдечен арест	Сърдечносъдова недостатъчност Сърдечна недостатъчност	
Съдови нарушения	Хеморагия	Хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Пневмонит	Идиопатична пневмония (синдром) Белодробна хеморагия Белодробен едем Епистаксис Хипоксия Респираторен арест	Белодробна артериална хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Стоматит Повръщане Диария Коремна болка	Ентерит Интестинална обструкция	
Хепатобилиарни нарушения	Венооклузивно чернодробно заболяване	Чернодробна недостатъчност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Еритем Десквамация Нарушение на пигментацията		Тежки токсични кожни реакции, включително случаи на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Забавяне на растежа		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нарушения в пикочния мехур	Бъбречна недостатъчност Хеморагичен цистит	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска Болка, в резултат на възпаление на лигавицата Мултиорганна недостатъчност		

Системо-органи класове	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Изследвания	Повишено ниво на билирубин в кръвта Повишени трансаминази Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза Повишено ниво на аланин аминотрансфераза	Повишено ниво на урея в кръвта Аномални нива на електролити в кръвта Повишено съотношение на протромбиновото време	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране на тиотепа. Най-важните нежелани реакции, които се очакват в случай на предозиране, са миелоаблация и панцитопения.

Няма познат антидот за тиотепа.

Хематологичният статус трябва да се следи внимателно и да се предприемат сериозни поддържащи мерки по медицинско показание.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, алкилиращи средства, АТС код: L01AC01

Механизъм на действие

Тиотепа е полифункционално цитотоксично средство, което е свързано химично и фармакологично с азотен иприт. За радиомиметичното действие на тиотепа се смята, че настъпва чрез освобождаване на етилен иминови радикали, които както е в случая на радиационната терапия, разрушават връзките на ДНК, например чрез алкилиране на гуанина при N-7, като се разкъсва връзката между пуриновата база на захарта и се освобождава алкилиран гуанин.

Клинична безопасност и ефикасност

Подготвителното лечение трябва да осигури циторедукция и в идеалния случай премахване на заболяването. Тиотепа причинява костномозъчна аблация, тъй като неговата дозо-лимитираща токсичност позволява значително повишаване на дозата при инфузия на автоложна НРСТ. При алогенната НРСТ, кондициониращото лечение трябва да бъде достатъчно имunosупресивно и миелоаблативно, за да се преодолее отхвърлянето на присадката от приемателя. Поради своите високо миелоаблативни характеристики, тиотепа подобрява имunosупресията и миелоаблацията на реципиента като по този начин подсилва присадката; това компенсира загубата на GvHD-свързаните GvL ефекти. Като алкилиращ агент, тиотепа предизвиква най-силното инхибиране на растежа на туморни клетки *in vitro* с най-малкото повишаване на концентрацията на лекарствения продукт. Поради липсата на екстрамедуларна токсичност, въпреки повишаване на дозата над миелотоксичните дози, тиотепа се използва от десетилетия в

комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти преди автоложна и алогенна НРСТ.

Резултатите от публикуваните клинични проучвания в подкрепа на ефикасността на тиотепа са резюмирани:

Автоложна НРСТ

Хематологични заболявания

Присадка: Подготвителните лечения, включващи тиотепа, са доказали, че са миелоаблативни.

Преживяемост без заболяване (DFS): На петата година около 43% от подготвителните лечения, съдържащи тиотепа след автоложна НРСТ, се считат за ефективни терапевтични стратегии за лечение на пациенти с хематологични заболявания.

Рецидив: При всички подготвителни лечения, съдържащи тиотепа, след повече от година случаи на рецидив са съобщени при 60% или по-малко, което е считано от лекарите като праг за доказване на ефикасност. При някои оценени подготвителни лечения, съобщените случаи на рецидив са по-малко от 60% за 5 години.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 29% до 87% с продължителност, варираща от 22 до 63 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM):

Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 2,5% до 29%.

Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 21% след 1 година, което потвърждава безопасността на кондициониращото лечение, включващо тиотепа, за автоложна НРСТ при възрастни пациенти с хематологични заболявания.

Солидни тумори

Присадка: Подготвителните лечения, включващи тиотепа, са доказали, че са миелоаблативни.

Преживяемост без заболяване (DFS): Процентите, съобщени при последващи периоди за повече от 1 година, потвърждават, че подготвителните лечения, съдържащи тиотепа, след автоложна НРСТ са ефективен избор за лечение на пациенти със солидни тумори.

Рецидив: При всички подготвителни лечения, съдържащи тиотепа, след повече от година случаи на рецидив са съобщени при по-малко от 60%, което е считано от лекарите като праг за доказване на ефикасност. В някои случаи на 5-та и на 6-та година са съобщени съответно 35% и 45% случаи на рецидив.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 30% до 87% с продължителност, варираща от 11,7 до 87 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM):

Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 0% до 2%. Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 7,4%, което потвърждава безопасността на кондициониращото лечение, включващо тиотепа, за автоложна НРСТ при възрастни пациенти със солидни тумори.

Алогенна НРСТ

Хематологични заболявания

Присадка: Постигната е присадка (92%-100%) при всички съобщени подготвителни лечения и се счита, че тя настъпва в очакваното време. Следователно може да се заключи, че подготвителните лечения, включващи тиотепа, са миелоаблативни.

GvHD (реакция на присадка срещу приемателя) всички оценени подготвителни лечения гарантират ниска честота на остра GvHD III-IV степен (от 4% до 24%).

Преживяемост без заболяване (DFS): Процентите, съобщени при последващи периоди за повече от 1 година, потвърждават, че подготвителните лечения, съдържащи тиотепа, след алогенна НРСТ са ефективен избор за лечение на пациенти с хематологични заболявания

Рецидив: При всички подготвителни лечения, съдържащи тиотепа, след повече от година случаи на рецидив са съобщени при по-малко от 40% (което е считано от лекарите като праг за доказване на ефикасност). В някои случаи на 5-та и 10-та година са съобщени също така по-малко от 40% случаи на рецидив.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 31% до 81% с продължителност, варираща от 7,3 до 120 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM):

Съобщени са ниски стойности, което потвърждава безопасността на подготвителните лечения, включващи тиотепа, за алогенна НРСТ при възрастни пациенти с хематологични заболявания.

Педиатрична популация

Автоложна НРСТ

Солидни тумори

Присадка: Постигната е при всички съобщени подготвителни режими, включващи тиотепа.
Преживяемост без заболяване (DFS): С продължителност от 36 до 57 месеца, преживяемостта без заболяване варира от 46% до 70% в докладваните проучвания. Като се има предвид, че всички пациенти са лекувани за високорискови солидни тумори, резултатите за преживяемостта без заболяване потвърждават, че подготвителните лечения, съдържащи тиотепа, след автоложна НРСТ са ефективни терапевтични стратегии за лечение на пациенти със солидни тумори.

Рецидив: При всички съобщени подготвителни режими, съдържащи тиотепа, случаите на рецидив на месец 12 и 57 варират от 33% до 57%. Като се има предвид, че всички пациенти страдат от рецидив или лошо диагностицирани солидни тумори, тези нива подкрепят ефикасността на подготвителните режими, базирани на тиотепа.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 17% до 84% с продължителност, варираща от 12,3 до 99,6 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 0% до 26,7%.

Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 18%, което потвърждава безопасността на подготвителните лечения, включващи тиотепа, за автоложна НРСТ при педиатрични пациенти със солидни тумори.

Алогенна НРСТ

Хематологични заболявания

Присадка: Постигната е при всички оценени подготвителни режими, включващи тиотепа, с ниво на успех от 96% - 100%. Хематологичното възстановяване е в очакваното време.

Преживяемост без заболяване (DFS): Съобщено е за 40% - 75% с продължителност над 1 година. Резултатите за преживяемостта без заболяване потвърждават, че подготвителните лечения, съдържащи тиотепа след алогенна НРСТ, са ефективни терапевтични стратегии за лечение на педиатрични пациенти с хематологични заболявания.

Рецидив: При всички съобщени подготвителни режими, съдържащи тиотепа, случаите на рецидив са в интервала 15% - 44%. Тези данни подкрепят ефикасността на подготвителните режими, базирани на тиотепа, при всички хематологични заболявания.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 50% до 100% с продължителност, варираща от 9,4 до 121 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 0% до 2,5%.

Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 18%, което потвърждава безопасността на кондициониращото лечение, включващо тиотепа, за алогенна НРСТ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тиотепа не се резорбира изцяло в стомашно-чревния тракт: нестабилността в кисела среда не позволява тиотепа да се прилага перорално.

Разпределение

Тиотепа е силно липофилно съединение. След интравенозно приложение плазмените концентрации на активното вещество съответстват на двукомпартиментен модел с бърза фаза на разпределение. Тиотепа е с голям обем на разпределение, съобщен в границите от 40,8 l/m² до 75 l/m², което показва разпределение в цялата течност в организма. Привидният обем на разпределение на тиотепа изглежда не зависи от приложената доза. Фракцията, която не е свързана с протеини в плазмата, е 70-90%; съобщено е незначително свързване с гама-глобулин и минимално свързване с албумин (10-30%).

След интравенозно приложение експозицията на ликвора на лекарствения продукт е почти равна на тази, постигната в плазмата; средното съотношение на AUC в ликвора спрямо плазмата за тиотепа е 0,93. Концентрации на ТЕРА в ликвора и плазмата, първият съобщен активен метаболит на тиотепа, превишава концентрациите на изходното съединение.

Биотрансформация

Тиотепа преминава бърз и екстензивен чернодробен метаболизъм като метаболитите може да се открият в урината в рамките на 1 час след инфузията. Метаболитите са активни алкилиращи средства, но тяхната роля в противотуморната активност на тиотепа трябва да се изясни. Тиотепа преминава оксидативна десулфуризация чрез семействата на изоензимите на цитохром P450 CYP2B и CYP3A до главния активен метаболит ТЕРА (триетиленфосфорамид). Общото екскретирано количество тиотепа и неговите идентифицирани метаболити отговарят за 54-100% от общата алкилираща активност, което означава наличие и на други алкилиращи метаболити. В периода на превръщането на GSH конюгатите до N-ацетилцистеин конюгати се образуват GSH, цистеинилглицин и цистеинови конюгати. Тези метаболити не се откриват в урината, а ако се образуват, вероятно се екскретират чрез жлъчката или като междинни метаболити бързо се превръщат в тиотепа-меркаптурат.

Елиминиране

Общият клирънс на тиотепа варира от 11,4 до 23,2 l/h/m². Елиминационният полуживот варира от 1,5 до 4,1 часа. Идентифицираните метаболити ТЕРА, монохлоротепа и тиотепа-меркаптурат се екскретират с урината. Уринната екскреция на тиотепа и ТЕРА е почти завършена съответно след 6 и 8 часа. Средното възстановяване от урината на тиотепа и неговите метаболити е 0,5% за непроменения лекарствен продукт и монохлоротепа и 11% за ТЕРА и тиотепа-меркаптурат.

Линейност/нелинейност

Няма ясно доказателство за насищането на механизмите на метаболитно пречистване при високи дози тиотепа.

Специални популации

Педиатрични популация

Фармакокинетиката на високите дози тиотепа при деца между 2 и 12-годишна възраст изглежда не се различава спрямо онези, съобщени за деца, получаващи 75 mg/m², или възрастни, получаващи сходни дози.

Бъбречна дисфункция

Ефектите от бъбречната дисфункция върху елиминирането на тиотепа не са оценени.

Чернодробна дисфункция

Ефектите от чернодробната дисфункция върху метаболизма и елиминирането на тиотепа не са оценени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани конвенционални проучвания за остра токсичност и токсичност при многократно приложение.

Тиотепа е показал, че е генотоксичен *in vitro* и *in vivo* и карциногенен при мишки и плъхове. Тиотепа е показал, че нарушава фертилитета, като повлиява на сперматогенезата при мъжки мишки и нарушава функцията на яйчниците при женски мишки. Той е тератогенен при мишки и плъхове и фетолетален при зайци. Тези ефекти са наблюдавани при дози, по-ниски от използваните при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

TERADINA е нестабилен в кисела среда.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

TERADINA 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Неотворен флакон

30 месеца.

TERADINA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Неотворен флакон

3 години.

След реконституиране

Химичната и физична стабилност в периода на използване след реконституиране е демонстрирана за 80 часа, когато се съхранява при 2°C – 8°C.

Сред разреждане

Химичната и физична стабилност в периода на използване след разреждане е демонстрирана до 48 часа, когато се съхранява при 2°C – 8°C и до 6 часа, когато се съхранява при 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след разреждане. Ако не се използва незабавно, времената за съхранение за периода на използване и условията преди употреба остават отговорност на потребителя и нормално не са по-дълги от споменатите по-горе условия, когато е проведено разреждане в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

След реконституиране и разреждане

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

TERADINA 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от стъкло тип I с гумена запушалка (хлоробутилова), съдържащ 15 mg тиотепа.

Опаковка от 1 флакон.

TERADINA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от стъкло тип I с гумена запушалка (бутилова или хлоробутилова), съдържащ 100 mg тиотепа.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на TERADINA

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти. Всички процедури по пренасяне изискват стриктно придържане към асептични техники, за предпочитане приложение на капак за безопасност с вертикален ламинарен поток.

Както и при другите цитотоксични съединения, нужно е внимание при работа и приготвяне на разтвори TERADINA, за да се избегне случаен контакт с кожата или лигавиците. Може да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Всъщност, при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор

тиотепата случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие със сапун и вода. Ако тиотепата случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Реконституиране на TERADINA 15 mg

TERADINA трябва да се реконструира с 1,5 ml стерилна вода за инжекции.

Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете при асептични условия 1,5 ml стерилна вода за инжекции.

Инжектирайте съдържанието на спринцовката във флакона през гумената запушалка.

Отстранете спринцовката и иглата и смесете ръчно чрез неколнократни обръщания.

Трябва да се използват само безцветни разтвори без видими частици. Понякога разтворите може да проявят опалесценция; такива разтвори могат също да се прилагат.

Реконституиране на TERADINA 100 mg

TERADINA трябва да се реконструира с 10 ml стерилна вода за инжекции.

Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете при асептични условия 10 ml стерилна вода за инжекции.

Инжектирайте съдържанието на спринцовката във флакона през гумената запушалка.

Отстранете спринцовката и иглата и смесете ръчно чрез неколнократни обръщания.

Трябва да се използват само безцветни разтвори без видими частици. Понякога разтворите може да проявят опалесценция; такива разтвори могат също да се прилагат.

Допълнително разреждане в инфузионния сак

Полученият разтвор е хипотоничен и преди приложение трябва да се разрежи допълнително с 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). (1 000 ml, ако дозата е по-голяма от 500 mg) или със съответния обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за достигане на крайна концентрация на TERADINA между 0,5 и 1 mg/ml.

Приложение

Инфузионният разтвор TERADINA трябва да бъде проверен визуално за видими частици, преди да бъде приложен. Разтворите, които съдържат утайка, трябва да бъдат изхвърлени.

Преди и след всяка инфузия поставеният маркуч на катетъра трябва да се промива с приблизително 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Препоръчва се инфузионният разтвор да се прилага на пациенти с помощта на инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър.

Изхвърляне

TERADINA е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ADIENCE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Италия

Tel: +39-02 40700445

adienne@adienne.com

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/622/001

EU/1/10/622/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 17 Ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 200 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
TERADINA 400 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TERADINA 200 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
Един сак съдържа 200 mg тиотепа
След реконституиране с разтворителя, всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиотепа

Помощно вещество с известно действие

След реконституиране всеки сак съдържа 709 mg (30,8 mmol) натрий.

TERADINA 400 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
Един сак съдържа 400 mg тиотепа
След реконституиране с разтворителя, всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиотепа

Помощно вещество с известно действие

След реконституиране всеки сак съдържа 1 418 mg (61,6 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Прах: бял прах.

Разтворител: бистър разтвор, по същество без видими частици, рН 4,5-7,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

TERADINA е показан в комбинация с други лекарствени продукти за химиотерапия:

- със или без цялостно облъчване на тялото (ТБИ), като кондициониращо лечение преди алогенна или автоложна трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки (НРСТ) при хематологични заболявания при възрастни или педиатрични пациенти;
- когато е подходяща химиотерапия с висока доза заедно с приложение на НРСТ при солидни тумори при възрастни и педиатрични пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението на TERADINA трябва да се следи от лекар, който има опит в кондициониращо лечение преди трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки.

Дозировка

TERADINA се прилага в различни дози, в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти при пациенти с хематологични заболявания или солидни тумори преди НРСТ.

Дозировката на TERADINA е представена при възрастни и педиатрични пациенти, според вида НРСТ (автоложна или алогенна) и заболяването.

Възрастни пациенти

АВТОЛОЖНА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА (ЦНС)

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 2 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ГЪРДАТА

Препоръчителната доза варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 3 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 3 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ЯИЧНИЦИТЕ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 500 mg/m² (13,51 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени

продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m^2 ($20,27 \text{ mg/kg}$), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от $185 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) до $481 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди автологенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m^2 (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза при лимфом е $370 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m^2 (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза е $185 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 185 mg/m^2 (5 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от $185 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) до $481 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m^2 (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза е $370 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m^2 (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Педиатрична популация

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от $150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (6 mg/kg/ден) до $350 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза $1\,050 \text{ mg/m}^2$ (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден) до $350 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза $1\,050 \text{ mg/m}^2$ (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от $125 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) до $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други

химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 200 mg/m²/ден (8 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

СЪРПОВИДНО-КЛЕТЪЧНА АНЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са извършвани проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като тиотепа и неговите метаболити се екскретират в малка степен с урината, не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена бъбречна недостатъчност. Въпреки това се препоръчва да се внимава (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Тиотепа не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като тиотепа се метаболизира главно чрез черния дроб, трябва да се внимава, когато тиотепа се използва при пациенти със съществуващо увреждане на чернодробната функция, особено при онези с тежко чернодробно увреждане. Не се препоръчва коригиране на дозата при преходни промени на чернодробните показатели (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Приложението на тиотепа не е специално изследвано при пациенти в старческа възраст. Въпреки това, в клиничните проучвания, една част от пациентите над 65-годишна възраст получават същата кумулативна доза като другите пациенти. Не се счита за необходимо коригиране на дозата.

Начин на приложение

TERADINA е само за интравенозно приложение. TERADINA трябва да се прилага от квалифициран медицински специалист като 2-4-часова интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър.

Сакът трябва да се извади от алуминиевата опаковка непосредствено преди употреба.

TERADINA 200 mg

Ако е необходимо, коригирането на дозата TERADINA трябва да се извърши според специфичното приложение.

В случай че изчислената необходима доза е по-висока от 200 mg, но по-малка от кратна на нея, от потребителя се изисква да добави необходимото количество в mg от флаконите с TERADINA, като използва специален порт на сака на TERADINA 200 mg.

В случай че изчислената необходима доза е по-ниска от 200 mg, от потребителя се изисква да отстрани ненужното количество в mg от напълно реконституирания разтвор 1 mg/ml или да настрои инфузионна помпа за приложение на количеството лекарствен продукт, изчислено на ml.

TEPADINA 400 mg

Ако е необходимо, коригирането на дозата TEPADINA трябва да се извърши според специфичното приложение.

В случай че изчислената необходима доза е по-висока от 400 mg, но по-малка от кратна на нея, от потребителя се изисква да добави необходимото количество в mg от флаконите с TEPADINA, като използва специален порт на сака на TEPADINA 400 mg

В случай че изчислената необходима доза е по-ниска от 400 mg, от потребителя се изисква да отстрани ненужното количество в mg от напълно реконституирания разтвор 1 mg/ml или да настрои инфузионна помпа за приложение на количеството лекарствен продукт, изчислено на ml.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа с или приложение на лекарствения продукт

Може да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Затова при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор на тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество.

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

Едновременно приложение с ваксина срещу жълта треска и ваксини с живи вируси и бактерии (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Последствието от лечението с тиотепа в препоръчителните доза и схема е тежка миелосупресия, наблюдавана при всички пациенти. Може да се развие тежка гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия или комбинация от тях. В периода на лечението трябва често да се проверява пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и тромбоцитите, докато се постигне възстановяване. Поддържането на тромбоцитите и червените кръвни клетки, както и използването на растежни фактори като гранулоцит-колонистимулиращ фактор (G-CSF), трябва да се прилага по медицинско показание. Препоръчва се всекидневно проследяване на броя на кръвни клетки и тромбоцитите в периода на терапията с тиотепа и след трансплантацията за поне 30 дни.

Трябва да се има предвид профилактичната или емпиричната употреба на антиинфекциозни продукти (антибактериални, антимикотици, противовирусни) за превенция и контрол на инфекции в периода на периода на неутропения.

Тиотепа не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като тиотепа се метаболизира главно чрез черния дроб, трябва да се внимава, когато тиотепа се използва при пациенти със съществуващо увреждане на чернодробната функция, особено при тези с тежко чернодробно увреждане. Препоръчва се серумната трансaminaза, алкална фосфатаза и билирубин да се следят редовно, при лечение на такива пациенти след трансплантацията, за ранно откриване на хепатотоксичност.

Пациенти, които са се подлагали на лъчетерапия, повече от или за три цикъла химиотерапия или предишна трансплантация на прогениторни клетки, може да са изложени на повишен риск от чернодробно венооклузивно заболяване (вж. точка 4.8).

Трябва да се внимава с пациенти с анамнеза за сърдечни заболявания, а сърдечната функция трябва да се наблюдава редовно при пациенти, приемащи тиотепа

Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за бъбречни заболявания и да се предвиди периодично наблюдение на бъбречната функция, в периода на терапията с тиотепа

Тиотепа може да предизвика белодробна токсичност, която може да се добави към ефектите от други цитотоксични агенти (бусульфамид, флударабин и циклофосфамид) (вж. точка 4.8).

Предишно мозъчно или черепно-мозъчно облъчване може да допринесе за тежки токсични реакции (например енцефалопатия).

Повишеният риск от вторично злокачествено заболяване при тиотепа, известен карциноген при хората, трябва да се обясни на пациента.

Не се препоръчва едновременното приложение с живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксини за жълта треска), фенитоин и фосфенитоин (вж. точка 4.5).

Тиотепа не трябва да се прилага едновременно с циклофосфамид, когато двата лекарствени продукта са налични в едно и също кондициониращо лечение. TERADINA трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид (вж. точка 4.5).

При едновременно приложение на тиотепа и инхибитори на CYP2B6 или CYP3A4, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани клинично (вж. точка 4.5).

Както повечето алкилиращи средства, тиотепа може да увреди фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да обмислят криоконсервация на сперматозоиди, преди започване на лечението (вж. точка 4.6).

TERADINA 400 mg съдържа 1 418 mg (61,6 mmol) натрий на сак, което се равнява на 70,9% от препоръчаната от СЗО максимална дневна доза 2 g натрий за възрастен.

TERADINA 200 mg съдържа 709 mg (30,8 mmol) натрий на сак, което се равнява на 35,5% от препоръчаната от СЗО максимална дневна доза 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Специфични взаимодействия с тиотепа

Ваксини с живи вируси и бактерии не трябва да се прилагат на пациент, приемащ имunosupресивно химиотерапевтично средство, и трябва да изминат поне три месеца след прекратяването на терапията и ваксинацията.

Тиотепа очевидно се метаболизира от CYP2B6 и CYP3A4. Едновременното приложение с инхибитори на CYP2B6 (например клопидогрел и тиклодипин) или CYP3A4 (например азолни антимикотици, макролиди като еритромицин, кларитромицин, телитромицин и протеазни инхибитори) може да повиши плазмените концентрации на тиотепа и потенциално да намали концентрациите на активния метаболит ТЕРА. Едновременното приложение на индуктори на цитохром Р450 (като рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал) може да увеличи метаболизма на тиотепа, което води до повишени плазмени концентрации на активния метаболит. Затова при едновременно приложение на тиотепа и тези лекарствени продукти, пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани в клинични условия.

Тиотепа е слаб инхибитор на CYP2B6 и затова може потенциално да повиши плазмените концентрации на веществата, метаболизирани от CYP2B6, като ифосфамид, тамоксифен, бупропион, ефавиренц и циклофосфамид. CYP2B6 катализира метаболитното превръщане на циклофосфамид до неговата активна форма 4-хидроксициклофосфамид (4-ОНСР) и едновременното приложение на тиотепа може да доведе до намалени концентрации на активния 4-ОНСР. Затова при едновременно приложение на тиотепа и тези лекарствени продукти трябва да се извършва наблюдение в клинични условия.

Противопоказания при едновременно приложение

Ваксина за жълта треска: риск от генерализирано заболяване с летален изход, предизвикано от ваксината.

В общи линии, ваксини с живи вируси и бактерии не трябва да се прилагат на пациент, приемащ имunosupресивно химиотерапевтично средство, и трябва да изминат поне три месеца след прекратяването на терапията и ваксинацията.

Не се препоръчва едновременно приложение

Живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксина за жълта треска): Риск от системни, вероятно с летален изход заболявания. Рискът се увеличава при пациенти, които вече са имуносупресирани от основното заболяване.

Вместо това трябва да се използва ваксина с инактивирани вируси, когато е възможно (полиомиелит).

Фенитоин: Риск от екзацербация на конвулсиите в резултат на намаляване на резорбцията в храносмилателния тракт на фенитоин, причинено от цитотоксичен агент, поради повишен чернодробен метаболизъм на фенитоин.

Едновременно приложение, което трябва да се има предвид

Циклоспорин, такролимус: Прекомерна имуносупресия с риск от лимфопролиферация.

Алкилиращите химиотерапевтични агенти, включително тиотепа, инхибират плазмената псевдохолинестераза с 35% до 70%. Действието на сукцинилхолин може да се удължи с 5 до 15 минути.

Тиотепа не трябва да се прилага едновременно с циклофосфамид, когато двата лекарствени продукта са налични в едно и също кондициониращо лечение. TEPADINA трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид.

Едновременното приложение на тиотепа и други миелосупресивни или миелотоксични агенти (т.е. циклофосфамид, мелфалан, бусулфан, флударабин, треосулфан) може да предизвика потенциален риск от хематологични нежелани реакции поради припокриващите се профили на токсичност на тези лекарствени продукти.

Взаимодействие, общо за всички цитотоксични средства

В случай на злокачествено заболяване, често се прилага антикоагулантно лечение поради повишаването на риска от тромбоза. Високата интра-индивидуална вариабилност на коагулационния статус при злокачествено заболяване и потенциалното взаимодействие между перорални антикоагуланти и противоракова химиотерапия изискват, ако е решено пациентът да се лекува с перорални антикоагуланти, повишаване на проследяване на INR (Международно съотношението на нормализиране).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция в периода на лечението, а преди започване на лечението трябва да се направи тест за бременност.

Пациентите от мъжки пол не трябва да зачеват деца в периода на лечението и през годината след прекратяване на лечението (вж. точка 5.3)

Бременност

Няма данни за употребата на тиотепа в периода на бременност. В предклинични проучвания е установено, че тиотепа, като повечето алкилиращи вещества, причинява ембриофетален леталитет и тератогенност (вж. точка 5.3). Поради това тиотепа е противопоказан в периода на бременност.

Кърмене

Не е известно дали тиотепа се екскретира в кърмата. Поради фармакологичните си свойства и потенциалната токсичност за новородените/кърмачетата, кърменето е противопоказно в периода на лечение с тиотепа

Фертилитет

Както повечето алкилиращи средства, тиотепа може да увреди фертилитета при мъжете и жените.

Пациентите от мъжки пол трябва да обмислят криоконсервация на сперматозоиди, преди започване на лечението (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TERADINA повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Вероятно някои нежелани реакции на тиотепа като замаяност, главоболие и замъглено зрение може да повлияят на тези функции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Безопасността на тиотепа е изследвана чрез преглеждане на нежеланите събития, съобщени в публикуваните данни от клинични изпитвания. В тези проучвания общо 6 588 възрастни пациенти и 902 педиатрични пациенти получават тиотепа за кондициониращо лечение преди трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки.

Сериозните токсични реакции, засягащи хематологичната, чернодробната и белодробната система, се считат за очаквани последствия на подготвителния режим и трансплантационния процес. Те включват инфекция и реакция на присадката срещу приемателя (GVHD), които, въпреки че не са директно свързани, са основните причини за заболяемост и смъртност, особено при алогенна НРСТ.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при различните подготвителни лечения, включващи тиотепа, са: инфекции, цитопения, остра и хронична форма на GvHD, стомашно-чревни нарушения, хеморагичен цистит, възпаление на лигавиците.

Левкоенцефалопатия

След лечение с тиотепа се наблюдават случаи на левкоенцефалопатия при възрастни и педиатрични пациенти с множество предишни химиотерапии, включително метотрексат и лъчева терапия. Някои случаи завършват с летален изход.

Списък на нежеланите реакции в таблица

Възрастни пациенти

Нежеланите реакции, за които се счита, че може би са свързани с кондициониращо лечение, включващо тиотепа, съобщени при възрастни пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системо-органни класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органни класове	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Увеличена податливост на инфекции Сепсис		Синдром на токсичен шок	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Вторично злокачествено заболяване, свързано с лечението		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения Тромбоцитопения Фебрилна неутропения Анемия Панцитопения Гранулоцитопения			
Нарушения на имунната система	Остра реакция на присадката срещу	Свърхчувствителност		

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
	приемателя Хронична реакция на присадката срещу приемателя			
Нарушения на ендокринната система		Хипопитуитаризъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Хипергликемия с намален апетит			
Психични нарушения	Състояние на обърканост Промени в психичното състояние	Тревожност	Делириум Нервност Халюцинации Възбуда	
Нарушения на нервната система	Световъртеж Главоболие Замъглено зрение Енцефалопатия Конвулсии Парестезия	Интракраниална аневризма Екстрапирамидни и нарушения Когнитивни нарушения Церебрална хеморагия		Левкоенцефалопатия
Нарушения на очите	Конюнктивит	Катаракта		
Нарушения на ухото и лабиринта	Увреждания на слуха Ототоксичност Шум в ушите			
Сърдечни нарушения	Аритмия	Тахикардия Сърдечна недостатъчност	Кардиомиопатия Миокардит	
Съдови нарушения	Лимфоедем Хипертония	Хеморагичен емболизъм		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Идиопатичен пневмоничен синдром Епистаксис	Белодробен едем Кашлица Пневмония	Хипоксия	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Стоматит Езофагит Повръщане Диария Диспепсия Коремна болка Ентерит Колит	Запек Стомашно-чревна перфорация Илеус	Стомашно-чревна язва	
Хепатобилиарни нарушения	Венооклузивно чернодробно заболяване Хепатомегалия Жълтеница			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Сърбеж Алопеция	Еритем	Нарушение на пигментацията Еритродермален псориазис	Тежки токсични кожни реакции, включително случаи на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална

Системо-органи класове	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
				некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в гърба Миалгия Артралгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хеморагичен цистит	Дизурия Олигурия Бъбречна недостатъчност Цистит Хематурия		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Азооспермия, Аменорея Вагинална хеморагия	Менопаузални симптоми Безплодие при жените Безплодие при мъжете		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска Астения Втрисане Генерализиран едем Възпаление на мястото на приложение Болка на мястото на приложение Възпаление на лигавиците	Мултиорганна недостатъчност Болка		
Изследвания	Повишено тегло Повишено ниво на билирубин в кръвта Повишени трансаминази Повишено ниво на амилазата в кръвта	Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на урея в кръвта Повишена гама-глутамилтрансфераза Повишено ниво на алкална фосфатаза в кръвта Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза		

Педиатрична популация

Нежеланите реакции, за които се счита, че може би са свързани с кондициониращо лечение, включващо тиотепа, съобщени при педиатрични пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системо-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Увеличена податливостта на инфекции Сепсис	Тромбоцитопенична пурпура	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Вторично злокачествено заболяване, свързано с лечението	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Фебрилна неутропения Анемия Панцитопения Гранулоцитопения		
Нарушения на имунната система	Остра реакция на присадката срещу приемателя Хронична реакция на присадката срещу приемателя		
Нарушения на ендокринната система	Хипопитуитаризъм, Хипогонадизъм Хипотиреоидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Хипергликемия		
Психични нарушения	Промени в психичното състояние	Психично разстройство поради общото здравословно състояние	
Нарушения на нервната система	Главоболие Енцефалопатия Конвулсии Церебрална хеморагия Пареза, свързана с увреждане на паметта	Атаксия	Левкоенцефалопатия
Нарушения на ухото и лабиринта	Увреждания на слуха		
Сърдечни нарушения	Сърдечен арест	Сърдечносъдова недостатъчност Сърдечна недостатъчност	
Съдови нарушения	Хеморагия	Хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Пневмонит	Идиопатична пневмония (синдром) Белодробна хеморагия Белодробен едем Епистаксис Хипоксия Респираторен арест	Белодробна артериална хипертония
Стомашно-чревни	Гадене	Ентерит	

Системо-органи класове	Много чести	Чести	С неизвестна честота
нарушения	Стоматит Повръщане Диария Коремна болка	Интестинална обструкция	
Хепатобилиарни нарушения	Венооклузивно чернодробно заболяване	Чернодробна недостатъчност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Еритем Десквамация Нарушение на пигментацията		Тежки токсични кожни реакции, включително случаи на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Забавяне на растежа		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нарушения в пикочния мехур	Бъбречна недостатъчност Хеморагичен цистит	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска Болка, в резултат на възпаление на лигавицата Мултиорганна недостатъчност		
Изследвания	Повишено ниво на билирубин в кръвта Повишени трансаминази Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза Повишено ниво на аланин аминотрансфераза	Повишено ниво на урея в кръвта Аномални нива на електролити в кръвта Повишено съотношение на протромбиновото време	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране на тиотепа Най-важните нежелани реакции, очаквани в случай на предозиране, са миелоаблация и панцитопения.

Няма познат антидот за тиотепа

Хематологичният статус трябва да се следи внимателно и да се предприемат сериозни поддържащи мерки по медицинско показание.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, алкилиращи средства, АТС код: L01AC01

Механизъм на действие

Тиотепа е полифункционално цитотоксично средство, което е свързано химично и фармакологично с азотен иприт. За радиомиметичното действие на тиотепа се смята, че настъпва чрез освобождаване на етилен иминови радикали, които както е в случая на радиационната терапия, разрушават връзките на ДНК, например чрез алкилиране на гуанина при N-7, като се разкъсва връзката между пуриновата база на захарта и се освобождава алкилиран гуанин.

Клинична безопасност и ефикасност

Подготвителното лечение трябва да осигури циторедукция и в идеалния случай премахване на заболяването. Тиотепа причинява костномозъчна аблация, тъй като неговата дозо-лимитираща токсичност позволява значително повишаване на дозата при инфузия на автоложна НРСТ. При алогенната НРСТ, кондициониращото лечение трябва да бъде достатъчно имunosупресивно и миелоаблативно, за да се преодолее отхвърлянето на присадката от приемателя. Поради своите високо миелоаблативни характеристики, тиотепа подобрява имunosупресията и миелоаблацията на реципиента като по този начин подсилва присадката; това компенсира загубата на GvHD-свързаните GvL ефекти. Като алкилиращ агент, тиотепа предизвиква най-силното инхибиране на растежа на туморни клетки *in vitro* с най-малкото повишаване на концентрацията на лекарствения продукт. Поради липсата на екстремедуларна токсичност, въпреки повишаване на дозата над миелотоксичните дози, тиотепа се използва от десетилетия в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти преди автоложна и алогенна НРСТ.

Резултатите от публикуваните клинични проучвания в подкрепа на ефикасността на тиотепа са резюмирани:

Автоложна НРСТ

Хематологични заболявания

Присадка: Подготвителните лечения, включващи тиотепа, са доказали, че са миелоаблативни.

Преживяемост без заболяване (DFS): На петата година около 43% от подготвителните лечения, съдържащи тиотепа след автоложна НРСТ, се считат за ефективни терапевтични стратегии за лечение на пациенти с хематологични заболявания.

Рецидив: При всички подготвителни лечения, съдържащи тиотепа, след повече от година случаи на рецидив са съобщени при 60% или по-малко, което е считано от лекарите като праг за доказване на ефикасност. При някои оценени подготвителни лечения, съобщените случаи на рецидив са по-малко от 60% за 5 години.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 29% до 87% с продължителност, варираща от 22 до 63 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 2,5% до 29%.

Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 21% след 1 година, което потвърждава безопасността на кондициониращото лечение, включващо тиотепа, за автоложна НРСТ при възрастни пациенти с хематологични заболявания.

Солидни тумори

Присадка: Подготвителните лечения, включващи тиотепа, са доказали, че са миелоаблативни.

Преживяемост без заболяване (DFS): Процентите, съобщени при последващи периоди за повече от 1 година, потвърждават, че подготвителните лечения, съдържащи тиотепа, след автоложна НРСТ са ефективен избор за лечение на пациенти със солидни тумори.

Рецидив: При всички подготвителни лечения, съдържащи тиотепа, след повече от година случаи на рецидив са съобщени при по-малко от 60%, което е считано от лекарите като праг за доказване на ефикасност. В някои случаи на 5-та и на 6-та година са съобщени съответно 35% и 45% случаи на рецидив.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 30% до 87% с продължителност, варираща от 11,7 до 87 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 0% до 2%. Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 7,4%, което потвърждава безопасността на кондициониращото лечение, включващо тиотепа, за автоложна НРСТ при възрастни пациенти със солидни тумори.

Алогенна НРСТ

Хематологични заболявания

Присадка: Постигната е присадка (92%-100%) при всички съобщени подготвителни лечения и се счита, че тя настъпва в очакваното време. Следователно може да се заключи, че подготвителните лечения, включващи тиотепа, са миелоаблативни.

GvHD (реакция на присадка срещу приемателя) всички оценени подготвителни лечения гарантират ниска честота на остра GvHD III-IV степен (от 4% до 24%).

Преживяемост без заболяване (DFS): Процентите, съобщени при последващи периоди за повече от 1 година, потвърждават, че подготвителните лечения, съдържащи тиотепа, след алогенна НРСТ са ефективен избор за лечение на пациенти с хематологични заболявания

Рецидив: При всички подготвителни лечения, съдържащи тиотепа, след повече от година случаи на рецидив са съобщени при по-малко от 40% (което е считано от лекарите като праг за доказване на ефикасност). В някои случаи на 5-та и 10-та година са съобщени също така по-малко от 40% случаи на рецидив.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 31% до 81% с продължителност, варираща от 7,3 до 120 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са ниски стойности, което потвърждава безопасността на подготвителните лечения, включващи тиотепа, за алогенна НРСТ при възрастни пациенти с хематологични заболявания.

Педиатрична популация

Автоложна НРСТ

Солидни тумори

Присадка: Постигната е при всички съобщени подготвителни режими, включващи тиотепа

Преживяемост без заболяване (DFS): С продължителност от 36 до 57 месеца, преживяемостта без заболяване варира от 46% до 70% в докладваните проучвания. Като се има предвид, че всички пациенти са лекувани за високорискови солидни тумори, резултатите за преживяемостта без заболяване потвърждават, че подготвителните лечения, съдържащи тиотепа, след автоложна НРСТ са ефективни терапевтични стратегии за лечение на пациенти със солидни тумори.

Рецидив: При всички съобщени подготвителни режими, съдържащи тиотепа, случаите на рецидив на месец 12 и 57 варират от 33% до 57%. Като се има предвид, че всички пациенти страдат от рецидив или лошо диагностицирани солидни тумори, тези нива подкрепят ефикасността на подготвителните режими, базирани на тиотепа

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 17% до 84% с продължителност, варираща от 12,3 до 99,6 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 0% до 26,7%.

Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 18%, което потвърждава безопасността на подготвителните лечения, включващи тиотепа, за автоложна НРСТ при педиатрични пациенти със солидни тумори.

Алогенна НРСТ

Хематологични заболявания

Присадка: Постигната е при всички оценени подготвителни режими, включващи тиотепа, с ниво на успех от 96% - 100%. Хематологичното възстановяване е в очакваното време.

Преживяемост без заболяване (DFS): Съобщено е за 40% - 75% с продължителност над 1 година. Резултатите за преживяемостта без заболяване потвърждават, че подготвителните лечения, съдържащи тиотепа след алогенна НРСТ, са ефективни терапевтични стратегии за лечение на педиатрични пациенти с хематологични заболявания.

Рецидив: При всички съобщени подготвителни режими, съдържащи тиотепа, случаите на рецидив са в интервала 15% - 44%. Тези данни подкрепят ефикасността на подготвителните режими, базирани на тиотепа, при всички хематологични заболявания.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 50% до 100% с продължителност, варираща от 9,4 до 121 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 0% до 2,5%. Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 18%, което потвърждава безопасността на кондициониращото лечение, включващо тиотепа, за алогенна НРСТ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тиотепа не се резорбира изцяло в стомашно-чревния тракт: нестабилността в кисела среда не позволява тиотепа да се прилага перорално.

Разпределение

Тиотепа е силно липофилно съединение. След интравенозно приложение плазмените концентрации на активното вещество съответстват на двукомпартиментен модел с бърза фаза на разпределение. Тиотепа е с голям обем на разпределение, съобщен в границите от 40,8 l/m² до 75 l/m², което показва разпределение в цялата течност в организма. Привидният обем на разпределение на тиотепа изглежда не зависи от приложената доза. Фракцията, която не е свързана с протеини в плазмата, е 70-90%; съобщено е незначително свързване с гама-глобулин и минимално свързване с албумин (10-30%).

След интравенозно приложение експозицията на ликвора на лекарствения продукт е почти равна на тази, постигната в плазмата; средното съотношение на AUC в ликвора спрямо плазмата за тиотепа е 0,93. Концентрации на ТЕРА в ликвора и плазмата, първият съобщен активен метаболит на тиотепа, превишава концентрациите на изходното съединение.

Биотрансформация

Тиотепа преминава бърз и екстензивен чернодробен метаболизъм като метаболитите може да се открият в урината в рамките на 1 час след инфузията. Метаболитите са активни алкилиращи средства, но тяхната роля в противотуморната активност на тиотепа трябва да се изясни. Тиотепа преминава оксидативна десулфуризация чрез семействата на изоензимите на цитохром Р450 СYP2В и СYP3А до главния активен метаболит ТЕРА (триетиленфосфорамид). Общото екскретирано количество тиотепа и неговите идентифицирани метаболити отговарят за 54-100% от общата алкилираща активност, което означава наличие и на други алкилиращи метаболити. В периода на превръщането на GSH конюгатите до N-ацетилцистеин конюгати се образуват GSH, цистеинилглицин и цистеинови конюгати. Тези метаболити не се откриват в урината, а ако се образуват, вероятно се екскретират чрез жлъчката или като междинни метаболити бързо се превръщат в тиотепа-меркаптурат.

Елиминиране

Общият клирънс на тиотепа варира от 11,4 до 23,2 l/h/m². Елиминационният полуживот варира от 1,5 до 4,1 часа. Идентифицираните метаболити ТЕРА, монохлоротепа и тиотепа-меркаптурат се екскретират с урината. Уринната екскреция на тиотепа и ТЕРА е почти завършена съответно след 6 и 8 часа. Средното възстановяване от урината на тиотепа и неговите метаболити е 0,5% за непроменения лекарствен продукт и монохлоротепа и 11% за ТЕРА и тиотепа-меркаптурат.

Линейност/нелинейност

Няма ясно доказателство за насищането на механизмите на метаболитно пречистване при високи дози тиотепа

Специални популации

Педиатрични популация

Фармакокинетиката на високите дози тиотепа при деца между 2 и 12-годишна възраст изглежда не се различава спрямо онези, съобщени за деца, получаващи 75 mg/m², или възрастни, получаващи сходни дози.

Бъбречна дисфункция

Ефектите от бъбречната дисфункция върху елиминирането на тиотепа не са оценени.

Чернодробна дисфункция

Ефектите от чернодробната дисфункция върху метаболизма и елиминирането на тиотепа не са оценени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани конвенционални проучвания за остра токсичност и токсичност при многократно приложение. Тиотепа е показал, че е генотоксичен *in vitro* и *in vivo* и карциногенен при мишки и плъхове. Тиотепа е показал, че нарушава фертилитета, като повлиява на сперматогенезата при мъжки мишки и нарушава функцията на яйчниците при женски мишки. Той е тератогенен при мишки и плъхове и фетолетален при зайци. Тези ефекти са наблюдавани при дози, по-ниски от използваните при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Няма

Разтворител

Натриев хлорид

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

ТЕРАДИНА е нестабилен в кисела среда

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Инактивиран сак

3 години.

След активиране на сака и реконституиране

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след активиране и реконституиране.

Доказана е химическа и физическа стабилност на разтворения продукт в активиран сак до 168 часа, когато се съхранява при 2 °C – 8 °C и до 56 часа при температура 25 °C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след разреждане. Ако не се използва незабавно, времената за съхранение за периода на използване и условията преди употреба остават отговорност на потребителя и нормално не са по-дълги от споменатите по-горе условия, когато е проведено разреждане в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте сака в алуминиевата опаковка, за да предпазите от активиране.

След реконституиране и разреждане

За условията на съхранение на разтворения и разрежения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

TERADINA 200 mg

TERADINA се предлага като двукамерен сак, съдържащ 200 mg прах в едната камера и 200 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в другата.

TERADINA 400 mg

TERADINA се предлага като двукамерен сак, съдържащ 400 mg прах в едната камера и 400 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в другата.

Сакът с TERADINA 200 mg и 400 mg е изработен от многослоен полиолефин/стирол - блок съполимер и е сглобен с три тръбички, изработени от един и същ полиолефинов/стиролов материал, снабдени с различни системи за затваряне:

- порт с усукване (полипропилен или термопластичен еластомер);
- конектор с pip-капачка, съставен от luer lock запушалка (силикон/поликарбонат) и конектор за капачка (полипропилен);
- блокиран порт, който се използва само в периода на производството (лиофилизация), произведен от полипропилен, оборудван с хлоробутил лuo запушалка и запечатан с отчупващи се алуминиеви обкатки.

Всеки сак е опакован в алуминиева опаковка.

Опаковка от 1 сак.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на TERADINA

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти. Всички процедури по пренасяне изискват стриктно придържане към асептични техники, за предпочитане приложение на капак за безопасност с вертикален ламинарен поток.

Както и при другите цитотоксични съединения, нужно е внимание при работа и приготвяне на разтвори TERADINA, за да се избегне случаен контакт с кожата или лигавиците. Може да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Всъщност, при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор на тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Активиране и разреждане

TERADINA в сака трябва да се разтвори с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Крайният разтвор се получава след счупване на уплътнението на двукамерния сак и реконституиране на съдържанието (прах и разтворител) до пълно реконституиране на праха.

След реконституиране с разтворителя, всеки ml приготвен разтвор съдържа 1 mg тиотепа. Трябва да се използват само безцветни разтвори без частици.

Корекции на дозата, изчислени според дозировката (точка 4.2)

TERADINA 200 mg

За да се осигури дозата, която трябва да се приложи, може да се наложи коригиране чрез изтегляне или добавяне на разтвор, както следва:

- *изтегляне (ако необходимата доза е по-малка от 200 mg)*
изтеглете подходящ обем от приготвения разтвор (1 mg/ml), ако е необходимо, с градуирана спринцовка, използвайки luer порта (стъпка 5 от указанията за употреба в листовката) или настройте инфузионна помпа за приложение на количеството лекарствен продукт, изчислено на ml;

- *добавяне (ако необходимата доза е по-голяма от 200 mg)*
подходящият обем на реконституирания разтвор от TERADINA 15 mg или от флаконите от 100 mg (10 mg/ml) трябва да се прехвърли в инфузионния сак на TERADINA 200 mg през специалния luer порт (стъпка 5 от указанията за употреба в листовката).

TERADINA 400 mg

За да се осигури дозата, която трябва да се приложи, може да се наложи коригиране чрез изтегляне или добавяне на разтвор, както следва:

- *изтегляне (ако необходимата доза е по-малка от 400 mg)*
изтеглете подходящ обем от приготвения разтвор (1 mg/ml), ако е необходимо, с градуирана спринцовка, използвайки luer порта (стъпка 5 от указанията за употреба в листовката) или настройте инфузионна помпа за приложение на количеството лекарствен продукт, изчислено наml;
- *добавяне (ако необходимата доза е по-голяма от 400 mg)*
подходящият обем на реконституирания разтвор от TERADINA 15 mg или от флаконите от 100 mg (10 mg/ml) трябва да се прехвърли в инфузионния сак на TERADINA 400 mg през специалния luer порт (стъпка 5 от указанията за употреба в листовката).

Приложение

Инфузионният разтвор TERADINA трябва да бъде проверен визуално за видими частици преди да бъде приложен. Разтворите, които съдържат утайка трябва да бъдат изхвърлени. Преди и след всяка инфузия поставеният маркуч на катетъра трябва да се промива с приблизително 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър. Филтрирането не променя силата на действие на разтвора.

Изхвърляне

TERADINA е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.
Дата на последно подновяване: 17 Ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 15 mg тийтепа След реконституиране с 1,5 ml вода за инъекции, всеки ml съдържа 10 mg тийтепа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение, след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След разтваряне, използвайте в рамките на 80 часа при съхранение в хладилник.
След разреждане, използвайте в рамките на 48 часа при съхранение в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/622/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

TERPADINA 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

TERADINA 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
тиотепа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

15 mg

6. ДРУГО

ADIENNE S.r.l. S.U.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 100 mg тийотепа След разтваряне с 10 ml вода за инъекции, всеки ml съдържа 10 mg тийотепа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение, след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След разтваряне, използвайте в рамките на 80 часа при съхранение в хладилник.
След разреждане, използвайте в рамките на 48 часа при съхранение в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/622/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

TERADINA 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

TERADINA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
тиотепа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

ADIENNE S.r.l. S.U.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 200 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един сак съдържа 200 mg тиютепа

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиютепа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Разтворител: натриев хлорид и вода за инъекции.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Един сак съдържа 200 mg тиютепа и 200 ml разтворител

1 сак

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне.

Активирайте уплътнението и внимателно смесете прах и разтворител.

Прочетете листовката преди употреба за допълнителни указания и препоръчителна доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След активиране на сака и реконституиране: Вижте листовката за допълнителна информация.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява.
Съхранявайте сака в алуминиевата опаковка, за да предпазите от активиране.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/622/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

TERADINA 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Алуминиева опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 200 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един сак съдържа 200 mg тиотепа

След разтваряне с разтворителя, всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиотепа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Разтворител: натриев хлорид и вода за инжекции.

Вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Един сак съдържа 200 mg тиотепа и 200 ml разтворител

1 сак

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне.

Активирайте уплътнението и внимателно смесете прах и разтворител.

Прочетете листовката преди употреба за допълнителни указания и препоръчителна доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След активиране на сака и реконституиране: Вижте листовката за допълнителна информация.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява.
Съхранявайте сака в алуминиевата опаковка, за да предпазите от активиране.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/622/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Вътрешен етикет на сака

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 200 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един сак съдържа 200 mg тиютепа

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиютепа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Разтворител: натриев хлорид и вода за инъекции.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор
Един сак съдържа 200 mg тиютепа и 200 ml разтворител
1 сак

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне.

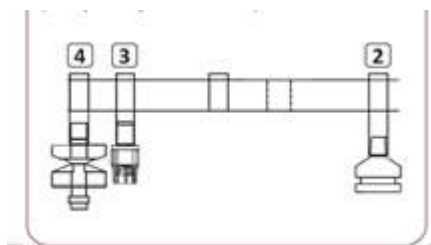
Активирайте уплътнението и внимателно смесете прах и разтворител.

Прочетете листовката преди употреба за допълнителни указания и препоръчителна доза.

2 – Блокиран порт (НИКОГА не използвайте този порт)

3 – Луер порт (за корекция на дозата и инфузия на лекарството)

4 – Порт с усукване (за инфузия на лекарството)



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След активиране на сака и реконституиране: Вижте листовката за допълнителна информация.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте сака в алуминиевата опаковка, за да предпазите от активиране.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/622/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД
--

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА
--

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 400 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един сак съдържа 400 mg тийотепа

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тийотепа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Разтворител: натриев хлорид и вода за инъекции.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Един сак съдържа 400 mg тийотепа и 400 ml разтворител

1 сак

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне.

Активирайте уплътнението и внимателно смесете прах и разтворител.

Прочетете листовката преди употреба за допълнителни указания и препоръчителна доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След активиране на сака и реконституиране: Вижте листовката за допълнителна информация.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява.
Съхранявайте сака в алуминиевата опаковка, за да предпазите от активиране.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/622/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

TERADINA 400 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

РС:

SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Алуминиева опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 400 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един сак съдържа 400 mg тийотепа

След разтваряне с разтворителя, всеки ml разтвор съдържа 1 mg тийотепа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Разтворител: натриев хлорид и вода за инжекции.

Вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Един сак съдържа 400 mg тийотепа и 400 ml разтворител

1 сак

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне.

Активирайте уплътнението и внимателно смесете прах и разтворител.

Прочетете листовката преди употреба за допълнителни указания и препоръчителна доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След активиране на сака и реконституиране: Вижте листовката за допълнителна информация.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява.
Съхранявайте сака в алуминиевата опаковка, за да предпазите от активиране.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/622/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Вътрешен етикет на сака

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 400 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един сак съдържа 400 mg тиютепа

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиютепа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Разтворител: натриев хлорид и вода за инъекции.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор
Един сак съдържа 400 mg тиютепа и 400 ml разтворител
1 сак

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне.

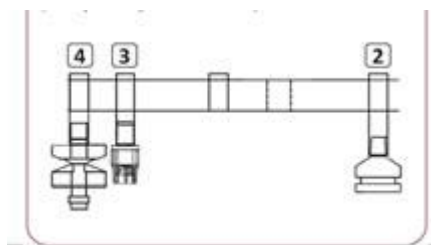
Активирайте уплътнението и внимателно смесете прах и разтворител.

Прочетете листовката преди употреба за допълнителни указания и препоръчителна доза.

2 – Блокиран порт (НИКОГА не използвайте този порт)

3 – Луер порт (за корекция на дозата и инфузия на лекарството)

4 – Порт с усукване (за инфузия на лекарството)



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След активиране на сака и реконституиране: Вижте листовката за допълнителна информация.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте сака в алуминиевата опаковка, за да предпазите от активиране.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/622/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД
--

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА
--

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

TERADINA 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор тиотепа (thiotepa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява TERADINA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TERADINA
3. Как да използвате TERADINA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TERADINA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява TERADINA и за какво се използва

TERADINA съдържа активното вещество тиютепа, което принадлежи към група лекарства, наречени алкилиращи средства.

TERADINA се използва за подготовка на пациенти за костномозъчна трансплантация. Той действа, като разрушава костномозъчните клетки. Това позволява трансплантация на нови костномозъчни клетки (хемопоеични прогениторни клетки), което на свой ред позволява на тялото да произвежда здрави кръвни клетки.

TERADINA може да се използва при възрастни, деца и юноши.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TERADINA

Не използвайте TERADINA

- ако сте алергични към тиютепа,
- ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна,
- ако кърмите,
- ако получавате ваксина за жълта треска, живи вирусни или бактериални ваксини.

Предупреждения и предпазни мерки

Вие трябва да кажете на Вашия лекар ако имате:

- чернодробни или бъбречни проблеми,
- сърдечни или белодробни проблеми,
- пристъпи/припадъци (епилепсия) или сте имали такива в миналото (ако сте лекувани с фенитоин или фосфенитоин).

Тъй като TERADINA унищожава клетките на костния мозък, които отговарят за производството на кръвни клетки, ще се правят редовни кръвни тестове в периода на лечение, за да се проверява кръвната картина.

Ще Ви се прилагат антиинфекциозни средства с цел превенция и контрол на инфекции.

TERADINA може да причини друг тип рак в бъдеще. Вашият лекар ще обсъди с Вас този риск.

Други лекарства и TERADINA

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, преди да Ви бъде приложена TERADINA. Вие не трябва да използвате TERADINA в периода на бременност.

Както жени, така и мъже, използващи TERADINA, трябва да използват ефективни методи за контрацепция в периода на лечение. Мъжете не трябва да зачеват деца, докато се лекуват с TERADINA и година след спиране на лечението.

Не е известно дали този лекарствен продукт преминава в кърмата. Като предпазна мярка, жените не трябва да кърмят в периода на лечение с TERADINA.

TERADINA може да наруши фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за консервиране на семенна течност преди започване на лечението..

Шофиране и работа с машини

Възможно е определени нежелани реакции на тиотепа, като световъртеж, главоболие и замъглено зрение, да повлияят способността Ви за шофиране и раабота с машини. Ако сте засегнати, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да използвате TERADINA

Вашият лекар ще изчисли дозата според телесната Ви площ или тегло и Вашето заболяване.

Как се прилага TERADINA

TERADINA се прилага от квалифициран медицински специалист като интравенозна инфузия (вливане във вената) след разреждане на един флакон. Всяка инфузия е с продължителност 2-4 часа.

Честота на приложение

Вие ще получавате инфузиите си на всеки 12 или 24 часа. Лечението може да е с продължителност до 5 дни. Честотата на приложение и продължителността на лечението зависи от Вашето заболяване.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, TERADINA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции при лечение с TERADINA или процедурата на трансплантация може да включват:

- намаляване на броя на циркулиращите кръвни клетки (предвиден ефект на лекарството, за да Ви подготви за инфузията при трансплантация)
- инфекция
- чернодробни нарушения включително блокиране на чернодробната вена
- атака на присадката срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- дихателни усложнения

Вашият лекар ще следи редовно кръвните Ви показатели и чернодробни ензими, за да открие и контролира тези събития.

Нежеланите реакции на TERADINA може да настъпят с определени честоти, които се определят както следва:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена податливост на инфекции
- общо възпалително състояние на тялото (сепсис)
- намалени нива на белите кръвни клетки, тромбоцитите и червените кръвни клетки (анемия)
- атака на трансплантираните клетки срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- световъртеж, главоболие, замъглено зрение
- неконтролирано треперене на тялото (конвулсия)
- чувство на изтръпване, боджежи или изтръпване (парестезия)
- частична загуба на подвижност
- сърдечен арест
- гадене, повръщане, диария
- възпаление на лигавицата на устата (мукозит)
- раздразнен стомах, хранопровод, черва
- възпаление на дебелото черво
- анорексия, отслабнал апетит
- високо съдържание на глюкоза в кръвта
- кожен обрив, сърбеж, белене на кожата
- промяна на цвета на кожата (не го бъркайте с жълтеница – вижте по-долу)
- зачервяване на кожата (еритем)
- окапване на косата
- болки в гърба и корема, болка
- мускулни и ставни болки
- отклонения в електрическата активност на сърцето (аритмия)
- възпаление на белодробната тъкан
- уголемен черен дроб
- промени във функциите на органи
- запушване на чернодробна вена (вено-оклузивна болест, ВОБ)
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- увреждания на слуха
- запушване на лимфни пътища
- високо кръвно налягане
- повишени нива на чернодробни, бъбречни и храносмилателни ензими
- аномално съотношение на електролитите в кръвта
- наддаване на тегло
- треска, обща слабост, втрисане
- кръвене (хеморагия)
- кръвене от носа
- генерализиран оток, дължащ се на задържане на течности (едем)
- болка или възпаление на мястото на инжектиране
- възпаление на очите (конюнктивит)
- намален брой сперматозоиди
- вагинално кръвене
- липса на менструални цикли (аменорея)
- загуба на паметта
- изоставане във физическото развитие по отношение на ръст и тегло
- дисфункция на пикочния мехур
- намалено производство на тестостерон
- недостатъчно производство на тиреоиден хормон
- недостатъчна активност на хипофизната жлеза
- състояние на объркване

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- тревожност, объркване
- аномално изпъкване навън на една от артериите на мозъка (интракраниална аневризма)
- повишено ниво на креатинин
- алергични реакции
- запушване на кръвоносен съд (емболизъм)
- нарушения в сърдечната честота
- сърдечна недостатъчност
- сърдечносъдова недостатъчност
- кислороден глад
- събиране на течност в белите дробове (белодробен едем)
- кръвене в белия дроб
- респираторен арест
- кръв в урината (хематурия) и умерена бъбречна недостатъчност
- възпаление на пикочния мехур
- дискомфорт при уриниране и намаляване на количеството урина (дисурия и олигоурия)
- повишаване на количеството на азотните компоненти в кръвния ток (повишаване на нивата на уреичния азот в кръвта)
- катаракта
- чернодробна недостатъчност
- мозъчен кръвоизлив
- кашлица
- запек и нередовен стомах
- запушване на червата
- перфорация на стомаха
- промени в мускулния тонус
- сериозна липса на координация при мускулни движения
- образуване на синини поради нисък брой на тромбоцитите
- менопаузални симптоми
- рак (повторни първични злокачествени заболявания)
- патологични промени при функционирането на мозъка
- безплодие при мъже и жени

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление и излющване на кожата (еритродермален псориазис)
- делириум, нервност, халюцинации, възбуда
- стомашно-чревна язва
- възпаление на мускулната тъкан на сърцето (миокардит)
- аномално състояние на сърцето (кардиомиопатия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- повишено кръвно налягане в артериите (кървоносните съдове) на белите дробове (белодробна артериална хипертония)
- тежко увреждане на кожата (напр. тежки лезии, були и др.), потенциално включващо цялата телесна повърхност, което може да бъде дори животозастрашаващо
- увреждане на част от мозъка (т.нар. бяло вещество), което може дори да застраши живота (левкоенцефалопатия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате TERADINA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

След разтваряне продуктът е стабилен 80 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C.

След разреждане продуктът е стабилен до 48 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C и до 6 часа, когато се съхранява при 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TERADINA

- Активно вещество: тиотепа Един флакон съдържа 15 mg тиотепа След разтваряне, всеки ml съдържа 10 mg тиотепа (10 mg/ml).
- TERADINA не съдържа никакви други съставки.

Как изглежда TERADINA и какво съдържа опаковката

TERADINA е бял кристален прах, който се предлага под формата на флакон от стъкло, съдържащ 15 mg тиотепа

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

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

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

РЪКОВОДСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ

TERADINA 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Тиотепа

Прочетете това ръководство преди да пригответе и да приложите TERADINA.

1. ПРЕДСТАВЯНЕ

TERADINA се предлага под формата на 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор. TERADINA трябва да се разтвори и разрежи преди приложение.

2. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА

Общи положения

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти. Всички процедури по пренасяне изискват стриктно придържане към асептични техники, за предпочитане използване на безопасен ламинарен бокс с вертикален поток.

Както и при другите цитотоксични съединения, необходимо е повишено внимание при работа и приготвяне на разтворите TERADINA, за да се избегне случаен контакт с кожата или лигавиците. Може да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Всъщност, при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор на тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Изчисляване на дозата TERADINA

TERADINA се прилага в различни дози, в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти при пациенти преди конвенционална трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки (НРСТ) при хематологични заболявания или солидни тумори.

Дозировката на TERADINA е посочена при възрастни и педиатрични пациенти, според вида НРСТ (автоложна или алогенна) и заболяването.

Дозировка при възрастни

АВТОЛОЖНА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА (ЦНС)

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 2 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ГЪРДАТА

Препоръчителната доза варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 3 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 3 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ЯЙЧНИЦИТЕ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 500 mg/m² (13,51 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза при лимфом е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза е $185 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 185 mg/m^2 (5 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от $185 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) до $481 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m^2 (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза е $370 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m^2 (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Дозировка при педиатрични пациенти

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от $150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (6 mg/kg/ден) до $350 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза $1\,050 \text{ mg/m}^2$ (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден) до $350 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза $1\,050 \text{ mg/m}^2$ (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от $125 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) до $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m^2 (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза е $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m^2 (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от $200 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (8 mg/kg/ден) до $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m^2 (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНИЯ

Препоръчителната доза е $125 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m^2 (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

СЪРПОВИДНО-КЛЕТЪЧНА АНЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Разтваряне

TERADINA трябва да се разтвори с 1,5 ml стерилна вода за инжекции.

Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете при асептични условия 1,5 ml стерилна вода за инжекции.

Инжектирайте съдържанието на спринцовката във флакона през гумената запушалка.

Отстранете спринцовката и иглата и смесете ръчно чрез неколkokратни обръщания.

Трябва да се използват само безцветни разтвори без частици. Понякога разтворите може да имат опалесценция; такива разтвори могат също да се прилагат.

Допълнително разреждане в инфузионния сак

Полученият разтвор е хипотоничен и преди приложение трябва да се разреди с 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml, ако дозата е по-голяма от 500 mg) или, със съответен обем на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за достигане на крайна концентрация на TERADINA между 0,5 и 1 mg/ml.

Приложение

Инфузионният разтвор TERADINA трябва да се проверява визуално за частици и опалесценция преди приложение. Разтворите, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър. Филтрирането не променя силата на действие на разтвора.

TERADINA трябва да се прилага при асептични условия като 2-4-часова инфузия при стайна температура (около 25°C) и нормална осветеност.

Преди и след всяка инфузия постоянният катетър трябва да се промива с приблизително 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Изхвърляне

TERADINA е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

TERADINA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор тиотепа (thiotepa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар . Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява TERADINA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TERADINA
3. Как да използвате TERADINA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TERADINA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява TERADINA и за какво се използва

TERADINA съдържа активното вещество тиотепа, което принадлежи към група лекарства, наречени алкилиращи средства.

TERADINA се използва за подготовка на пациенти за костномозъчна трансплантация. Той действа, като разрушава костномозъчните клетки. Това позволява трансплантация на нови костномозъчни клетки (хемопоеични прогениторни клетки), което на свой ред позволява на тялото да произвежда здрави кръвни клетки.

TERADINA може да се използва при възрастни, деца и юноши.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TERADINA

Не използвайте TERADINA

- ако сте алергични към тиотепа,
- ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна,
- ако кърмите,
- ако получавате ваксина за жълта треска, живи вирусни или бактериални ваксини.

Предупреждения и предпазни мерки

Вие трябва да кажете на Вашия лекар ако имате:

- чернодробни или бъбречни проблеми,
- сърдечни или белодробни проблеми,
- пристъпи/припадъци (епилепсия) или сте имали такива в миналото (ако сте лекувани с фенитоин или фосфенитоин).

Тъй като TERADINA унищожава клетките на костния мозък, които отговарят за производството на кръвни клетки, ще се правят редовни кръвни тестове в периода на лечение, за да се проверява кръвната картина.

Ще Ви се прилагат антиинфекциозни средства с цел превенция и контрол на инфекции.

TERADINA може да причини друг тип рак в бъдеще. Вашият лекар ще обсъди с Вас този риск.

Други лекарства и TEPADINA

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност,кърмене и фертилитет

Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, преди да Ви бъде приложена TEPADINA. Вие не трябва да използвате TEPADINA в периода на бременност.

Както жени, така и мъже, използващи TEPADINA, трябва да използват ефективни методи за контрацепция в периода на лечение. Мъжете не трябва да зачеват деца, докато се лекуват с TEPADINA и година след спиране на лечението.

Не е известно дали този лекарствен продукт преминава в кърмата. Като предпазна мярка, жените не трябва да кърмят в периода на лечение с TEPADINA.

TEPADINA може да наруши фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за консервиране на семенна течност преди започване на лечението.

Шофиране и работа с машини

Възможно е определени нежелани реакции към тиотепа, като световъртеж, главоболие и замъглено зрение, да повлияят способността Ви за шофиране и работа с машини.

Ако сте засегнати, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да използвате TEPADINA

Вашият лекар ще изчисли дозата според телесната Ви площ или тегло и Вашето заболяване.

Как се прилага TEPADINA

TEPADINA се прилага от квалифициран медицински специалист като интравенозна инфузия (вливане във вената) след разреждане на един флакон. Всяка инфузия е с продължителност 2-4 часа.

Честота на приложение

Вие ще получавате инфузиите си на всеки 12 или 24 часа. Лечението може да е с продължителност до 5 дни. Честотата на приложение и продължителността на лечението зависи от Вашето заболяване.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, TEPADINA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции при лечение с TEPADINA или процедурата на трансплантация може да включват:

- намаляване на броя на циркулиращите кръвни клетки (предвиден ефект на лекарството, за да Ви подготви за инфузията при трансплантация)
- инфекция
- чернодробни нарушения включително блокиране на чернодробната вена
- атака на присадката срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- дихателни усложнения

Вашият лекар ще следи редовно кръвните Ви показатели и чернодробни ензими, за да открие и контролира тези събития.

Нежеланите реакции на TEPADINA може да настъпят с определени честоти, които се определят както следва:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена податливост на инфекции
- общо възпалително състояние на тялото (сепсис)
- намалени нива на белите кръвни клетки, тромбоцитите и червените кръвни клетки (анемия)
- атака на трансплантираните клетки срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- световъртеж, главоболие, замъглено зрение
- неконтролирано треперене на тялото (конвулсия)
- чувство на изтръпване, бодежи или изтръпване (парестезия)
- частична загуба на подвижност
- сърдечен арест
- гадене, повръщане, диария
- възпаление на лигавицата на устата (мукозит)
- раздразнен стомах, хранопровод, черва
- възпаление на дебелото черво
- анорексия, отслабнал апетит
- високо съдържание на глюкоза в кръвта
- кожен обрив, сърбеж, белене на кожата
- промяна на цвета на кожата (не го бъркайте с жълтеница – вижте по-долу)
- зачервяване на кожата (еритем)
- окапване на косата
- болки в гърба и корема, болка
- мускулни и ставни болки
- отклонения в електрическата активност на сърцето (аритмия)
- възпаление на белодробната тъкан
- уголемен черен дроб
- промени във функциите на органи
- запушване на чернодробна вена (вено-оклузивна болест, ВОБ)
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- увреждания на слуха
- запушване на лимфни пътища
- високо кръвно налягане
- повишени нива на чернодробни, бъбречни и храносмилателни ензими
- анормално съотношение на електролитите в кръвта
- наддаване на тегло
- треска, обща слабост, втрисане
- кръвене (хеморагия)
- кръвене от носа
- генерализиран оток, дължащ се на задържане на течности (едем)
- болка или възпаление на мястото на инжектиране
- възпаление на очите (конюнктивит)
- намален брой сперматозоиди
- вагинално кръвене
- липса на менструални цикли (аменорея)
- загуба на паметта
- изоставане във физическото развитие по отношение на ръст и тегло
- дисфункция на пикочния мехур
- намалено производство на тестостерон
- недостатъчно производство на тироиден хормон
- недостатъчна активност на хипофизната жлеза
- състояние на объркване

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- тревожност, объркване
 - аномално изпъкване навън на една от артериите на мозъка (интракраниална аневризма)
 - повишено ниво на креатинин
 - алергични реакции
 - запушване на кръвоносен съд (емболизъм)
 - нарушения в сърдечната честота
 - сърдечна недостатъчност
 - сърдечносъдова недостатъчност
 - кислороден глад
 - събиране на течност в белите дробове (белодробен едем)
 - кръвене в белия дроб
 - респираторен арест
 - кръв в урината (хематурия) и умерена бъбречна недостатъчност
 - възпаление на пикочния мехур
 - дискомфорт при уриниране и намаляване на количеството урина (дисурия и олигоурия)
 - повишаване на количеството на азотните компоненти в кръвния ток (повишаване на нивата на уреيميا азот в кръвта)
 - катаракта
 - чернодробна недостатъчност
 - мозъчен кръвоизлив
 - кашлица
 - запек и нередовен стомах
 - запушване на червата
 - перфорация на стомаха
 - промени в мускулния тонус
 - сериозна липса на координация при мускулни движения
 - образуване на синини поради нисък брой на тромбоцитите
 - менопаузални симптоми
 - рак (повторни първични злокачествени заболявания)
- патологични промени при функционирането на мозъка
- безплодие при мъже и жени

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление и излющване на кожата (еритродермален псориазис)
- делириум, нервност, халюцинации, възбуда
- стомашно-чревна язва
- възпаление на мускулната тъкан на сърцето (миокардит)
- аномално състояние на сърцето (кардиомиопатия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- повишено кръвно налягане в артериите (кървоносните съдове) на белите дробове (белодробна артериална хипертония)
- тежко увреждане на кожата (напр. тежки лезии, були и др.), потенциално включващо цялата телесна повърхност, което може да бъде дори животозастрашаващо
- увреждане на част от мозъка (т.нар. бяло вещество), което може дори да застраши живота (левкоенцефалопатия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате TERADINA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона, след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

След разтваряне продуктът е стабилен 80 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C.

След разреждане продуктът е стабилен до 48 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C и до 6 часа, когато се съхранява при 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TERADINA

- Активно вещество: тиотепа. Един флакон съдържа 100 mg тиотепа. След разтваряне, всеки ml съдържа 10 mg тиотепа (10 mg/ml).
- TERADINA не съдържа никакви други съставки.

Как изглежда TERADINA и какво съдържа опаковката

TERADINA е бял кристален прах, който се предлага под формата на флакон от стъкло, съдържащ 100 mg тиотепа.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

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

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

РЪКОВОДСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ

TERADINA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Тиотепа

Прочетете това ръководството преди да пригответе и да приложите TERADINA.

1. ПРЕДСТАВЯНЕ

TERADINA се предлага под формата на 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор. TERADINA трябва да се разтвори и разрежи преди приложение.

2. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА

Общи положения

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти. Всички процедури по пренасяне изискват стриктно придържане към асептични техники, за предпочитане използване на безопасен ламинарен бокс вертикален поток.

Както и при другите цитотоксични съединения е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори TERADINA, за да се избегне случаен контакт с кожата или лигавиците. Може да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Всъщност, при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Изчисляване на дозата TERADINA

TERADINA се прилага в различни дози, в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти при пациенти преди конвенционална трансплантация на хемопоетични прогениторни клетки (НРСТ) при хематологични заболявания или солидни тумори.

Дозировката на TERADINA е посочена при възрастни и педиатрични пациенти, според вида НРСТ (автоложна или алогенна) и заболяването.

Дозировка при възрастни

АВТОЛОЖНА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА (ЦНС)

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 2 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ГЪРДАТА

Препоръчителната доза варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 3 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 3 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ЯИЧНИЦИТЕ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 500 mg/m² (13,51 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза при лимфом е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 185 mg/m² (5 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Дозировка при педиатрични пациенти

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 150 mg/m²/ден (6 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 200 mg/m²/ден (8 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

СЪРПОВИДНО-КЛЕТЪЧНА АНЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Разтваряне

TERADINA трябва да се разтвори с 10 ml стерилна вода за инжекции.

Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете при асептични условия 10 ml стерилна вода за инжекции.

Инжектирайте съдържанието на спринцовката във флакона през гумената запушалка.

Отстранете спринцовката и иглата и смесете ръчно чрез неколнократни обръщания.

Трябва да се използват само безцветни разтвори без частици. Понякога разтворите може да имат опалесценция; такива разтвори могат също да се прилагат.

Допълнително разреждане в инфузионния сак

Полученият разтвор е хипотоничен и преди приложение трябва да се разрежи с 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml, ако дозата е по-голяма от 500 mg) или, със съответен обем на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за достигане на крайна концентрация на TERADINA между 0,5 и 1 mg/ml.

Приложение

Инфузионният разтвор TERADINA трябва да се проверява визуално за частици и опалесценция преди приложение. Разтворите, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър. Филтрирането не променя силата на действие на разтвора.

TERADINA трябва да се прилага при асептични условия като 2-4-часова инфузия при стайна температура (около 25°C) и нормална осветеност.

Преди и след всяка инфузия постоянният катетър трябва да се промива с приблизително 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Изхвърляне

TERADINA е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

TERADINA 200 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор тиотепа (thiotepa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява TERADINA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TERADINA
3. Как да използвате TERADINA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TERADINA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява TERADINA и за какво се използва

TERADINA съдържа активното вещество тиотепа, което принадлежи към група лекарства, наречени алкилиращи средства.

TERADINA се използва за подготовка на пациенти за костномозъчна трансплантация. Той действа, като разрушава костномозъчните клетки. Това позволява трансплантация на нови костномозъчни клетки (хемопоетични прогениторни клетки), което на свой ред позволява на тялото да произвежда здрави кръвни клетки.

TERADINA може да се използва при възрастни, деца и юноши.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TERADINA

Не използвайте TERADINA

- ако сте алергични към тиотепа,
- ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна,
- ако кърмите,
- ако получавате ваксина за жълта треска, живи вирусни или бактериални ваксини.

Предупреждения и предпазни мерки

Вие трябва да кажете на Вашия лекар ако имате:

- чернодробни или бъбречни проблеми,
- сърдечни или белодробни проблеми,
- пристъпи/припадъци (епилепсия) или сте имали такива в миналото (ако сте лекувани с фенитоин или фосфенитоин).

Тъй като TERADINA унищожава клетките на костния мозък, които отговарят за производството на кръвни клетки, ще се правят редовни кръвни тестове в периода на лечението, за да се проверява кръвната картина.

Ще Ви се прилагат антиинфекциозни средства с цел превенция и контрол на инфекции.

TERADINA може да причини друг тип рак в бъдеще. Вашият лекар ще обсъди с Вас този риск.

Други лекарства и TERADINA

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност,кърмене и фертилитет

Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, преди да Ви бъде приложена TERADINA. Вие не трябва да използвате TERADINA в периода на бременност.

Както жени, така и мъже, използващи TERADINA, трябва да използват ефективни методи за контрацепция в периода на лечение. Мъжете не трябва да зачеват деца, докато се лекуват с TERADINA и година след спиране на лечението.

Не е известно дали това лекарство се екскретира в кърмата. Като предпазна мярка, жените не трябва да кърмят в периода на лечение с TERADINA.

TERADINA може да наруши фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за консервиране на семенна течност преди започване на лечението.

Шофиране и работа с машини

Вероятно е някои нежелани реакции на тиотепа като замаяност, главоболие и замъглено зрение, да повлияят на способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако сте засегнати, не шофирайте и не работете с машини.

TERADINA съдържа натрий

Това лекарство съдържа 709 mg (30,8 mmol) натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки сак. Това количество е еквивалентно на 35,5% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате TERADINA

Вашият лекар ще изчисли дозата според телесната Ви площ или тегло и Вашето заболяване.

Как се прилага TERADINA

TERADINA се прилага от квалифициран медицински специалист като интравенозна инфузия (вливане във вена) след разреждане на един флакон. Всяка инфузия е с продължителност 2-4 часа.

Честота на приложение

Вие ще получавате инфузиите си на всеки 12 или 24 часа. Лечението може да е с продължителност до 5 дни. Честотата на приложение и продължителността на лечението зависят от Вашето заболяване.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, TERADINA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции при лечение с TERADINA или процедурата на трансплантация може да включват:

- намаляване на броя на циркулиращите кръвни клетки (предвиден ефект на лекарството, за да Ви подготви за инфузията при трансплантация)
- инфекция
- чернодробни нарушения, включително блокиране на чернодробната вена
- атака на присадката срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- дихателни усложнения

Вашият лекар ще следи редовно кръвните Ви показатели и чернодробни ензими, за да открие и контролира тези събития.

Нежеланите реакции на TEPADINA може да настъпят с определени честоти, които се определят както следва:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена податливост на инфекции
- общо възпалително състояние на тялото (сепсис)
- намалени брой на белите кръвни клетки, тромбоцитите и червените кръвни клетки (анемия)
- атака на трансплантираните клетки срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- световъртеж, главоболие, замъглено зрение
- неконтролирано треперене на тялото (конвулсия)
- чувство на изтръпване, бодежи или изтръпване (парестезия)
- частична загуба на подвижност
- сърдечен арест
- гадене, повръщане, диария
- възпаление на лигавицата на устата (мукозит)
- раздразнен стомах, хранопровод, черва
- възпаление на дебелото черво
- анорексия, отслабнал апетит
- високо съдържание на глюкоза в кръвта
- кожен обрив, сърбеж, белене на кожата
- промяна на цвета на кожата (не го бъркайте с жълтеница – вижте по-долу)
- зачервяване на кожата (еритем)
- окапване на косата
- болки в гърба и корема, болка
- мускулни и ставни болки
- отклонения в електрическата активност на сърцето (аритмия)
- възпаление на белодробната тъкан
- уголемен черен дроб
- промени във функциите на органи
- запушване на чернодробна вена (венооклузивна болест, ВОВ)
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- увреждания на слуха
- запушване на лимфни пътища
- високо кръвно налягане
- повишени нива на чернодробни, бъбречни и храносмилателни ензими
- отклонения в съотношение на електролитите в кръвта
- наддаване на тегло
- треска, обща слабост, втрисане
- кръвене (хеморагия)
- кръвене от носа
- генерализиран оток, дължащ се на задържане на течности (едем)
- болка или възпаление на мястото на инжектиране
- възпаление на очите (конюнктивит)
- намален брой сперматозоиди
- вагинално кръвене
- липса на менструални цикли (аменорея)
- загуба на паметта
- изоставане във физическото развитие по отношение на ръст и тегло
- дисфункция на пикочния мехур
- намалено производство на тестостерон
- недостатъчно производство на тиреоиден хормон
- недостатъчна активност на хипофизната жлеза
- състояние на объркване

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- тревожност, объркване
- аномално изпъкване навън на една от артериите на мозъка (интракраниална аневризма)
- повишено ниво на креатинин
- алергични реакции
- запушване на кръвоносен съд (емболизъм)
- нарушения в сърдечната честота
- сърдечна недостатъчност
- сърдечносъдова недостатъчност
- кислороден глад
- събиране на течност в белите дробове (белодробен едем)
- кръвене в белия дроб
- респираторен арест
- кръв в урината (хематурия) и умерена бъбречна недостатъчност
- възпаление на пикочния мехур
- дискомфорт при уриниране и намаляване на количеството урина (дисурия и олигоурия)
- повишаване на количеството на азотните компоненти в кръвния ток (повишаване на нивата на уреичния азот в кръвта)
- катаракта
- чернодробна недостатъчност
- мозъчен кръвоизлив
- кашлица
- запек и нередовен стомах
- запушване на червата
- перфорация на стомаха
- промени в мускулния тонус
- сериозна липса на координация при мускулни движения
- образуване на синини поради нисък брой на тромбоцитите
- менопаузални симптоми
- рак (повторни първични злокачествени заболявания)
- патологични промени при функционирането на мозъка
- безплодие при мъже и жени

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление и излющване на кожата (еритродермален псориазис)
- делириум, нервност, халюцинации, възбуда
- стомашно-чревна язва
- възпаление на мускулната тъкан на сърцето (миокардит)
- аномално състояние на сърцето (кардиомиопатия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- повишено кръвно налягане в артериите (кървоносните съдове) на белите дробове (белодробна артериална хипертония)
- тежко увреждане на кожата (напр. тежки лезии, були и др.), потенциално включващо цялата телесна повърхност, което може да бъде дори животозастрашаващо
- увреждане на част от мозъка (т.нар. бяло вещество), което може дори да застраши живота (левкоенцефалопатия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате TEPADINA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на алуминиевата опаковка и сака, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).
Да не се замразява.

Съхранявайте сака в алуминиевата опаковка, за да предпазите от активиране.

След активирането и разтварянето продуктът е стабилен до 168 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C и до 56 часа, когато се съхранява при 25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.
Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TEPADINA

- Активно вещество: тиотепа

Един сак съдържа 200 mg тиотепа

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиотепа.

- Други съставки: натриев хлорид и вода за инжекции (вижте точка 2 „TEPADINA съдържа натрий“).

Как изглежда TEPADINA и какво съдържа опаковката

TEPADINA се предлага в двукамерен сак, съдържащ 200 mg тиотепа и 200 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

След разтваряне, сакът съдържа бистър и безцветен инфузионен разтвор.

Всеки сак е опакован в алуминиева опаковка.

Всяка картонена кутия съдържа 1 сак.

Притежател на разрешението за употреба и производител

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Италия

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf.: +46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: +46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: +46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

РЪКОВОДСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ

TERADINA 200 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

Тиотепа

Прочетете това ръководство преди да пригответе и да приложите TERADINA.

1. ПРЕДСТАВЯНЕ

Един сак съдържа 200 mg тиотепа

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиотепа

TERADINA трябва да се разтвори преди приложение.

2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Изчисляване на дозата TERADINA

TERADINA се прилага в различни дози, в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти при пациенти преди конвенционална трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки (НРСТ) при хематологични заболявания или солидни тумори.

Дозировката на TERADINA е посочена при възрастни и педиатрични пациенти, според вида НРСТ (автоложна или алогенна) и заболяването.

Ако е необходимо, коригирането на дозата TERADINA трябва да се извърши според специфичното приложение.

В случай че изчислената необходима доза е по-висока от 200 mg, но по-малка от кратна на нея, от потребителя се изисква да добави необходимото количество в mg от флаконите с TERADINA, като използва специален порт (luer порт) на сака на TERADINA 200 mg (стъпка 5 от указанията за употреба в листовката).

В случай че изчислената необходима доза е по-ниска от 200 mg, от потребителя се изисква да отстрани ненужното количество в mg напълно реконституирания разтвор 1 mg/ml или да настрои инфузионна помпа за количеството лекарствен продукт, изчислено на ml.

Дозировка при възрастни

АВТОЛОЖНА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА (ЦНС)

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 2 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ГЪРДАТА

Препоръчителната доза варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 3 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 3 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ЯЙЧНИЦИТЕ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 500 mg/m² (13,51 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза при лимфом е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 185 mg/m² (5 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Дозировка при педиатрични пациенти

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 150 mg/m²/ден (6 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 200 mg/m²/ден (8 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

СЪРПОВИДНО-КЛЕТЪЧНА АНЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Активиране на сака и разтваряне

TERADINA 200 mg трябва да се разтвори с 200 ml разтвор на натриев хлорид за инжекции 9 mg/ml (0,9%). Окончателно приготвеният разтвор се получава след счупване на уплътнението и смесване на съдържанието (прах и разтворител) на двукамерния сак до пълното разтваряне на праха.

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиотепа

Трябва да се използват само безцветни разтвори без частици.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими признаци на влошаване.

Приложение

Инфузионният разтвор TERADINA трябва да се проверява визуално за частици и опалесценция преди приложение. Разтворите, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър. Филтрирането не променя силата на действие на разтвора.

TERADINA трябва да се прилага при асептични условия като 2-4-часова инфузия при стайна температура (около 25°C) и нормална осветеност.

Преди и след всяка инфузия постоянният катетър трябва да се промива с приблизително 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

3. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА

Общи положения

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти. Всички процедури по пренасяне изискват стриктно придържане към асептични техники, за предпочитане използване на обезопасен ламинарен бокс с вертикален поток.

Както и при другите цитотоксични съединения е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори TERADINA, за да се избегне случаен контакт с кожата или лигавиците. Може да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Всъщност, при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

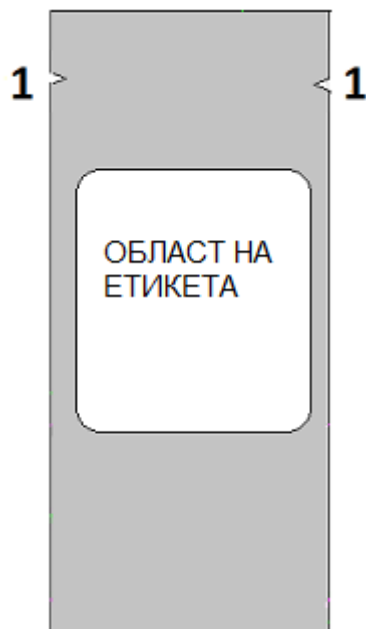
Изхвърляне

TERADINA е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

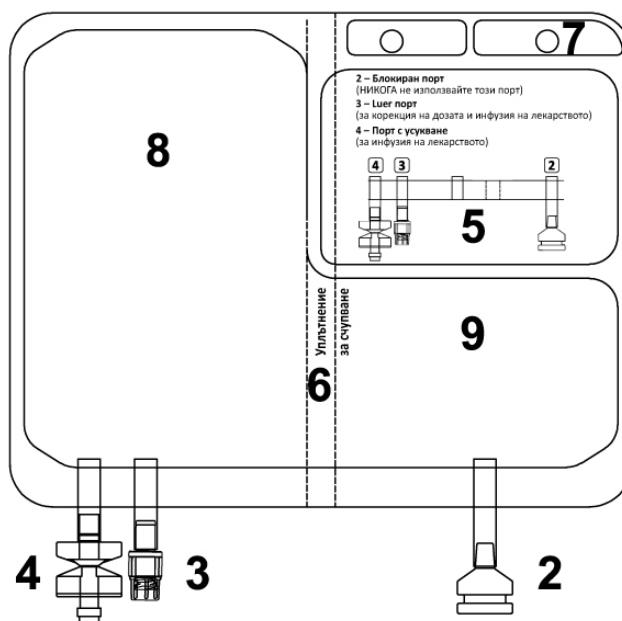
Фигура А

1 - Вдлъбнатини на опаковката



Фигура В

- 2 – Блокиран порт (НИКОГА не използвайте този порт)**
- 3 – Luer порт**
- 4 – Порт с усукване**
- 5 – Зона за етикета**
- 6 – Уплътнение за счупване (трябва да се счупи за активиране)**
- 7 – Отвор (за работа със сака)**
- 8 – Камера с разтворител**
- 9 – Камера с прах**



1 – ПРЕМАХВАНЕ НА ОПАКОВКАТА

- Поставете сака върху чиста, стабилна повърхност преди отваряне.
- Скъсайте опаковката, като използвате вдлъбнатините до портовете (**Фигура А – точка 1**).
- Скъсайте късите страни за достъп до вътрешния сак, както е показано на **Фигура С**.

Фигура С



- Извадете двукамерния гъвкав сак от алуминиевата вторична опаковка и разгънете сака **Фигура D**.

Фигура D



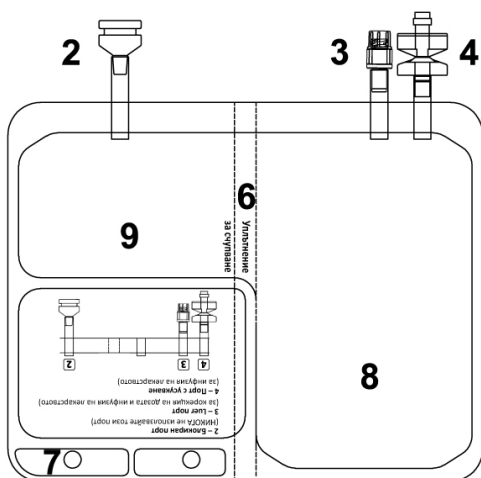
2 - ОГЛЕДАЙТЕ САКА ПРЕДИ АКТИВИРАНЕ.

Поставете сака на чиста, стабилна повърхност с текста нагоре и портове, в посока, която не е насочена към Вас, както е показано на **Фигура Е**.

Проверете дали няма изтичане на течност или продукт от портовете за свързване **2, 3, 4** и от камерите **8, 9**.

Проверете целостта на уплътнението за счупване **6**, като проверите за липса на течност в камера **9**.

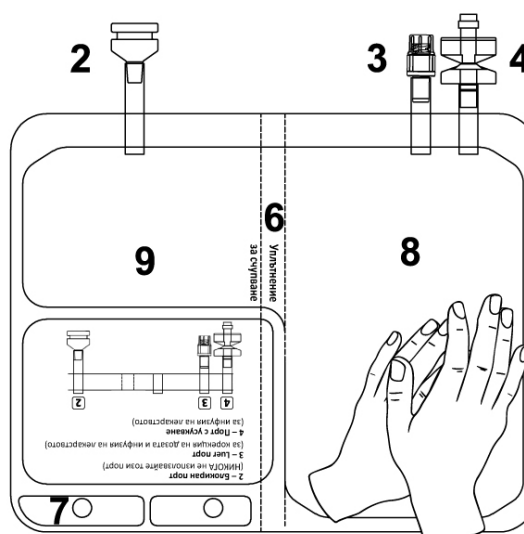
Фигура Е

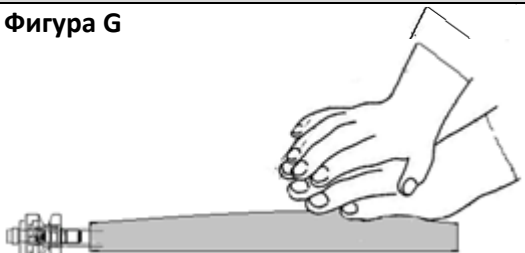
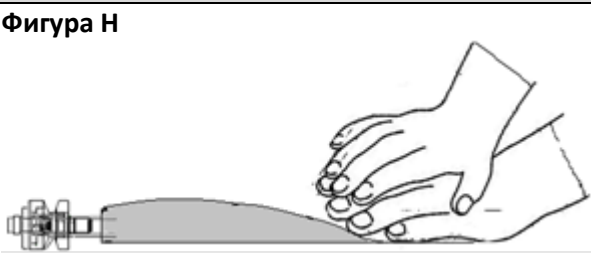
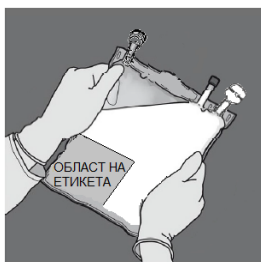
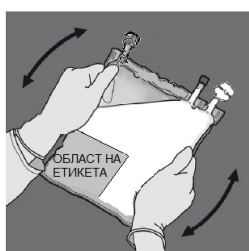
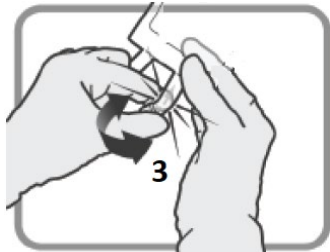
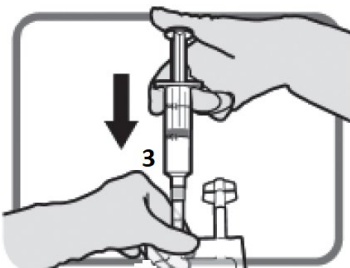
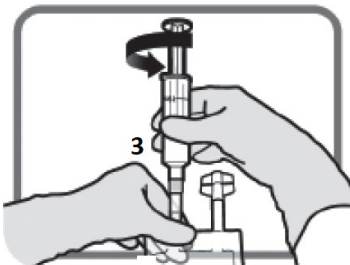


3 – АКТИВИРАЙТЕ САКА

Поставете ръцете си една върху друга в долната част на камера **8** (както е показано на **Фигура F**). Натиснете силно, за да приложите равномерен натиск, докато уплътнението за счупване **6** се активира изцяло (счупването на уплътнението **6** може да отнеме до 5 секунди на непрекъснат натиск).

Фигура F

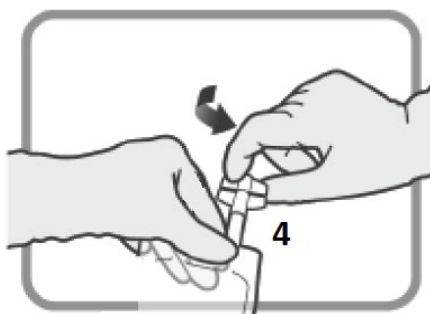


САКЪТ ПРЕДИ АКТИВИРАНЕ		САКЪТ СЛЕД АКТИВИРАНЕ	
Фигура G 		Фигура H 	
НЕ стискайте и не натискайте силно.		Фигура I 	
4 – ОГЛЕДАЙТЕ САКА, ЗА ДА ПОТВЪРДИТЕ АКТИВИРАНЕТО.			
Проверете дали уплътнението за счупване 6 вече е напълно активирано. Камери 8 и 9 са се слели.		Смесете внимателно до пълно разтваряне на продукта.	
Фигура J 		Фигура K 	
5 - КОРИГИРАНЕ НА ДОЗАТА - Моля, вижте точки 2. „Дозировка и начин на приложение“ и 3. „Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа“			
Намерете Luer порт 3 , ако е необходима корекция на дозата. Отстранете пластмасовата капачка от Luer порта.		Направете корекция на дозата съгласно точки 2 и 3	
			
Фигура L		Фигура N	
Завийте изделието с luer lock, както е показано на Фигура M . Не използвайте неподходящо изделие без luer lock за порт 3 .		След приключване развийте изделието. Поставете пластмасовата капачка на Luer порта 3 , преди да продължите с инфузията	
			
Фигура M			
Уверете се, че връзката е добре уплътнена и затегната.			

6 - СВЪРЗВАНЕ – Инфузионната система може да бъде свързана към сака чрез Luer конектора или чрез конектора с шип.

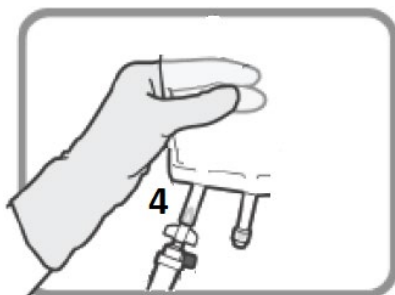
ОПЦИЯ А – СВЪРЗВАНЕ С ШИП

Намерете порта с усукване **4** при използване на инфузионна система с шип. Завъртете пластмасовата капачка, преди да въведете шипа.



Фигура О

Въведете конектора с шип.

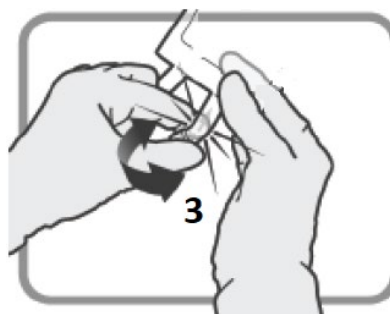


Фигура Р

ОПЦИЯ В – СВЪРЗВАНЕ ЧРЕЗ LUER

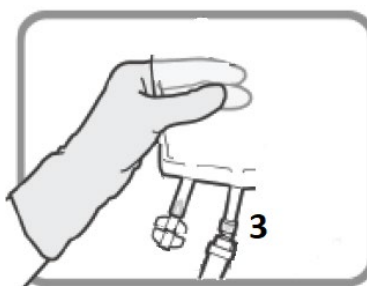
При сет за инфузия с luer конектор изберете luer порта **3**.

Отстранете пластмасовата капачка от Luer порт **3**, преди да свържете luer конектора.



Фигура Q

Въведете luer конектора.



Фигура R

Уверете се, че връзката е добре уплътнена и затегната.

7 - ОКАЧВАНЕ НА САКА

Окачете сака, като използвате отвора **7**.

Фигура S



Листовка: информация за потребителя

TERADINA 400 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор тиотепа (thiotepa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява TERADINA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TERADINA
3. Как да използвате TERADINA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TERADINA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява TERADINA и за какво се използва

TERADINA съдържа активното вещество тиотепа, което принадлежи към група лекарства, наречени алкилиращи средства.

TERADINA се използва за подготовка на пациенти за костномозъчна трансплантация. Той действа, като разрушава костномозъчните клетки. Това позволява трансплантация на нови костномозъчни клетки (хемопоеични прогениторни клетки), което на свой ред позволява на тялото да произвежда здрави кръвни клетки.

TERADINA може да се използва при възрастни, деца и юноши.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TERADINA

Не използвайте TERADINA

- ако сте алергични към тиотепа,
- ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна,
- ако кърмите,
- ако получавате ваксина за жълта треска, живи вирусни или бактериални ваксини.

Предупреждения и предпазни мерки

Вие трябва да кажете на Вашия лекар ако имате:

- чернодробни или бъбречни проблеми,
- сърдечни или белодробни проблеми,
- пристъпи/припадъци (епилепсия) или сте имали такива в миналото (ако сте лекувани с фенитоин или фосфенитоин).

Тъй като TERADINA унищожава клетките на костния мозък, които отговарят за производството на кръвни клетки, ще се правят редовни кръвни тестове в периода на лечението, за да се проверява кръвната картина.

Ще Ви се прилагат антиинфекциозни средства с цел превенция и контрол на инфекции.

TERADINA може да причини друг тип рак в бъдеще. Вашият лекар ще обсъди с Вас този риск.

Други лекарства и TERADINA

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност,кърмене и фертилитет

Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, преди да Ви бъде приложена TERADINA. Вие не трябва да използвате TERADINA в периода на бременност.

Както жени, така и мъже, използващи TERADINA, трябва да използват ефективни методи за контрацепция в периода на лечение. Мъжете не трябва да зачеват деца, докато се лекуват с TERADINA и година след спиране на лечението.

Не е известно дали това лекарство се екскретира в кърмата. Като предпазна мярка, жените не трябва да кърмят в периода на лечение с TERADINA.

TERADINA може да наруши фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за консервиране на семенна течност преди започване на лечението.

Шофиране и работа с машини

Вероятно е някои нежелани реакции на тиотепа като замаяност, главоболие и замъглено зрение, да повлияят на способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако сте засегнати, не шофирайте и не работете с машини.

TERADINA съдържа натрий

Това лекарство съдържа 1 418 mg (61,6 mmol) натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки сак. Това количество е еквивалентно на 70,9% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате TERADINA

Вашият лекар ще изчисли дозата според телесната Ви площ или тегло и Вашето заболяване.

Как се прилага TERADINA

TERADINA се прилага от квалифициран медицински специалист като интравенозна инфузия (вливане във вена) след разреждане на един флакон. Всяка инфузия е с продължителност 2-4 часа.

Честота на приложение

Вие ще получавате инфузиите си на всеки 12 или 24 часа. Лечението може да е с продължителност до 5 дни. Честотата на приложение и продължителността на лечението зависят от Вашето заболяване.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, TERADINA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции при лечение с TERADINA или процедурата на трансплантация може да включват:

- намаляване на броя на циркулиращите кръвни клетки (предвиден ефект на лекарството, за да Ви подготви за инфузията при трансплантация)
- инфекция
- чернодробни нарушения, включително блокиране на чернодробната вена
- атака на присадката срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- дихателни усложнения

Вашият лекар ще следи редовно кръвните Ви показатели и чернодробни ензими, за да открие и контролира тези събития.

Нежеланите реакции на TEPADINA може да настъпят с определени честоти, които се определят както следва:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена податливост на инфекции
- общо възпалително състояние на тялото (сепсис)
- намалени брой на белите кръвни клетки, тромбоцитите и червените кръвни клетки (анемия)
- атака на трансплантираните клетки срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- световъртеж, главоболие, замъглено зрение
- неконтролирано треперене на тялото (конвулсия)
- чувство на изтръпване, бодежи или изтръпване (парестезия)
- частична загуба на подвижност
- сърдечен арест
- гадене, повръщане, диария
- възпаление на лигавицата на устата (мукозит)
- раздразнен стомах, хранопровод, черва
- възпаление на дебелото черво
- анорексия, отслабнал апетит
- високо съдържание на глюкоза в кръвта
- кожен обрив, сърбеж, белене на кожата
- промяна на цвета на кожата (не го бъркайте с жълтеница – вижте по-долу)
- зачервяване на кожата (еритем)
- окапване на косата
- болки в гърба и корема, болка
- мускулни и ставни болки
- отклонения в електрическата активност на сърцето (аритмия)
- възпаление на белодробната тъкан
- уголемен черен дроб
- промени във функциите на органи
- запушване на чернодробна вена (венооклузивна болест, ВОВ)
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- увреждания на слуха
- запушване на лимфни пътища
- високо кръвно налягане
- повишени нива на чернодробни, бъбречни и храносмилателни ензими
- отклонения в съотношение на електролитите в кръвта
- наддаване на тегло
- треска, обща слабост, втрисане
- кръвене (хеморагия)
- кръвене от носа
- генерализиран оток, дължащ се на задържане на течности (едем)
- болка или възпаление на мястото на инжектиране
- възпаление на очите (конюнктивит)
- намален брой сперматозоиди
- вагинално кръвене
- липса на менструални цикли (аменорея)
- загуба на паметта
- изоставане във физическото развитие по отношение на ръст и тегло
- дисфункция на пикочния мехур
- намалено производство на тестостерон
- недостатъчно производство на тиреоиден хормон
- недостатъчна активност на хипофизната жлеза
- състояние на объркване

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- тревожност, объркване
- аномално изпъкване навън на една от артериите на мозъка (интракраниална аневризма)
- повишено ниво на креатинин
- алергични реакции
- запушване на кръвоносен съд (емболизъм)
- нарушения в сърдечната честота
- сърдечна недостатъчност
- сърдечносъдова недостатъчност
- кислороден глад
- събиране на течност в белите дробове (белодробен едем)
- кръвене в белия дроб
- респираторен арест
- кръв в урината (хематурия) и умерена бъбречна недостатъчност
- възпаление на пикочния мехур
- дискомфорт при уриниране и намаляване на количеството урина (дисурия и олигоурия)
- повишаване на количеството на азотните компоненти в кръвния ток (повишаване на нивата на уреичния азот в кръвта)
- катаракта
- чернодробна недостатъчност
- мозъчен кръвоизлив
- кашлица
- запек и нередовен стомах
- запушване на червата
- перфорация на стомаха
- промени в мускулния тонус
- сериозна липса на координация при мускулни движения
- образуване на синини поради нисък брой на тромбоцитите
- менопаузални симптоми
- рак (повторни първични злокачествени заболявания)
- патологични промени при функционирането на мозъка
- безплодие при мъже и жени

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление и излющване на кожата (еритродермален псориазис)
- делириум, нервност, халюцинации, възбуда
- стомашно-чревна язва
- възпаление на мускулната тъкан на сърцето (миокардит)
- аномално състояние на сърцето (кардиомиопатия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- повишено кръвно налягане в артериите (кървоносните съдове) на белите дробове (белодробна артериална хипертония)
- тежко увреждане на кожата (напр. тежки лезии, були и др.), потенциално включващо цялата телесна повърхност, което може да бъде дори животозастрашаващо
- увреждане на част от мозъка (т.нар. бяло вещество), което може дори да застраши живота (левкоенцефалопатия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате TEPADINA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на алуминиевата опаковка и сака, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).
Да не се замразява.

Съхранявайте сака в алуминиевата опаковка, за да предпазите от активиране.

След активирането и разтварянето продуктът е стабилен до 168 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C и до 56 часа, когато се съхранява при 25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.
Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TEPADINA

- Активно вещество: тиотепа

Един сак съдържа 400 mg тиотепа

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиотепа.

- Други съставки: натриев хлорид и вода за инжекции (вижте точка 2 „TEPADINA съдържа натрий“).

Как изглежда TEPADINA и какво съдържа опаковката

TEPADINA се предлага в двукамерен сак, съдържащ 400 mg тиотепа и 400 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

След разтваряне, сакът съдържа бистър и безцветен инфузионен разтвор.

Всеки сак е опакован в алуминиева опаковка.

Всяка картонена кутия съдържа 1 сак.

Притежател на разрешението за употреба и производител

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Италия

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Accord Healthcare bv

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv

Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf.: +46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: +46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: +46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

РЪКОВОДСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ

TERADINA 400 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

Тиотепа

Прочетете това ръководство преди да пригответе и да приложите TERADINA.

1. ПРЕДСТАВЯНЕ

Един сак съдържа 400 mg тиотепа

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиотепа

TERADINA трябва да се разтвори преди приложение.

2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Изчисляване на дозата TERADINA

TERADINA се прилага в различни дози, в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти при пациенти преди конвенционална трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки (НРСТ) при хематологични заболявания или солидни тумори.

Дозировката на TERADINA е посочена при възрастни и педиатрични пациенти, според вида НРСТ (автоложна или алогенна) и заболяването.

Ако е необходимо, коригирането на дозата TERADINA трябва да се извърши според специфичното приложение.

В случай че изчислената необходима доза е по-висока от 400 mg, но по-малка от кратна на нея, от потребителя се изисква да добави необходимото количество в mg от флаконите с TERADINA, като използва специален порт (luer порт) на сака на TERADINA 400 mg (стъпка 5 от указанията за употреба в листовката).

В случай че изчислената необходима доза е по-ниска от 400 mg, от потребителя се изисква да отстрани ненужното количество в mg напълно реконституирания разтвор 1 mg/ml или да настрои инфузионна помпа за количеството лекарствен продукт, изчислено на ml.

Дозировка при възрастни

АВТОЛОЖНА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА (ЦНС)

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 2 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ГЪРДАТА

Препоръчителната доза варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 3 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 3 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ЯЙЧНИЦИТЕ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 500 mg/m² (13,51 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза при лимфом е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 185 mg/m² (5 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Дозировка при педиатрични пациенти

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 150 mg/m²/ден (6 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана за 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 200 mg/m²/ден (8 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

СЪРПОВИДНО-КЛЕТЪЧНА АНЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), в периода на цялото кондициониращо лечение.

Активиране на сака и разтваряне

TERADINA 400 mg трябва да се разтвори с 400 ml разтвор на натриев хлорид за инжекции 9 mg/ml (0,9%). Окончателно приготвеният разтвор се получава след счупване на уплътнението и смесване на съдържанието (прах и разтворител) на двукамерния сак до пълното разтваряне на праха.

След разтваряне с разтворителя всеки ml разтвор съдържа 1 mg тиотепа

Трябва да се използват само безцветни разтвори без частици.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими признаци на влошаване.

Приложение

Инфузионният разтвор TERADINA трябва да се проверява визуално за частици и опалесценция преди приложение. Разтворите, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър. Филтрирането не променя силата на действие на разтвора.

TERADINA трябва да се прилага при асептични условия като 2-4-часова инфузия при стайна температура (около 25°C) и нормална осветеност.

Преди и след всяка инфузия постоянният катетър трябва да се промива с приблизително 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

3. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА

Общи положения

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти. Всички процедури по пренасяне изискват стриктно придържане към асептични техники, за предпочитане използване на безопасен ламинарен бокс с вертикален поток.

Както и при другите цитотоксични съединения е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори TERADINA, за да се избегне случаен контакт с кожата или лигавиците. Може да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Всъщност, при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

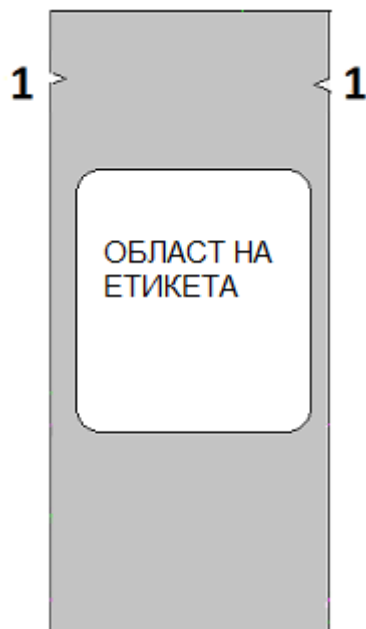
Изхвърляне

TERADINA е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

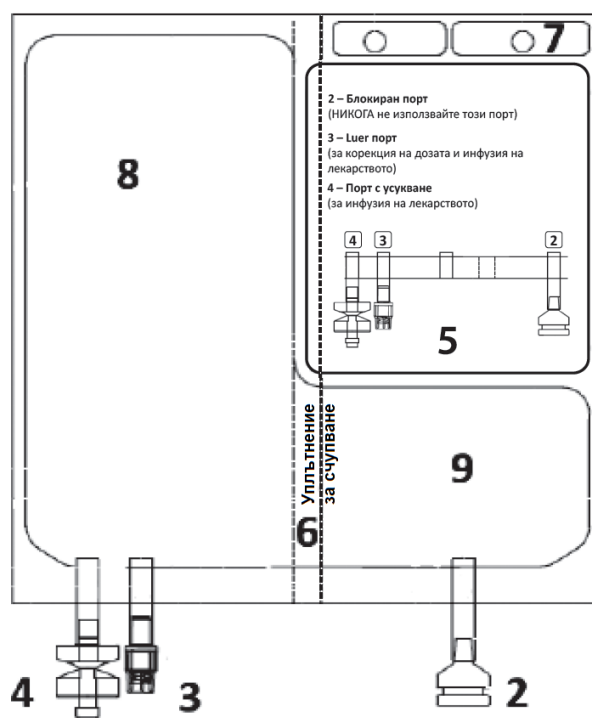
Фигура А

1 - Вдлъбнатини на опаковката



Фигура В

- 2 – Блокиран порт (НИКОГА не използвайте този порт)
- 3 – Luer порт
- 4 – Порт с усукване
- 5 – Зона за етикета
- 6 – Уплътнение за счупване (трябва да се счупи за активиране)
- 7 – Отвор (за работа със сака)
- 8 – Камера с разтворител
- 9 – Камера с прах



1 – ПРЕМАХВАНЕ НА ОПАКОВКАТА

- Поставете сака върху чиста, стабилна повърхност преди отваряне.
- Скъсайте опаковката, като използвате вдлъбнатините до портовете (**Фигура А – точка 1**).
- Скъсайте късите страни за достъп до вътрешния сака, както е показано на **Фигура С**.

Фигура С



- Извадете двукамерния гъвкав сака от алуминиевата вторична опаковка и разгънете сака **Фигура D**.

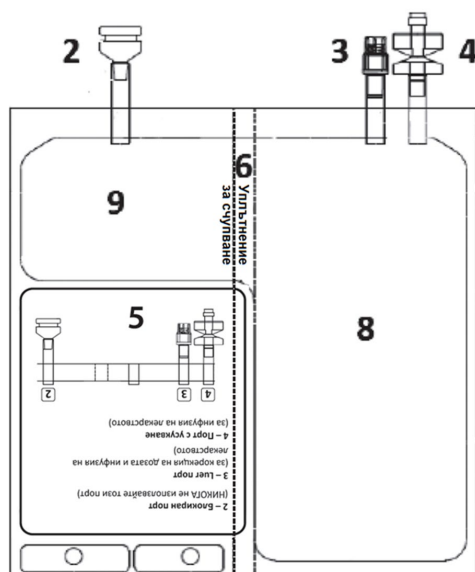
Фигура D



2 - ОГЛЕДАЙТЕ САКА ПРЕДИ АКТИВИРАНЕ.

Поставете сака на чиста, стабилна повърхност с текста нагоре и портове, в посока, която не е насочена към Вас, както е показано на **Фигура Е**.
Проверете дали няма изтичане на течност или продукт от портовете за свързване **2, 3, 4** и от камерите **8, 9**.
Проверете целостта на уплътнението за счуване **6**, като проверите за липса на течност в камера **9**.

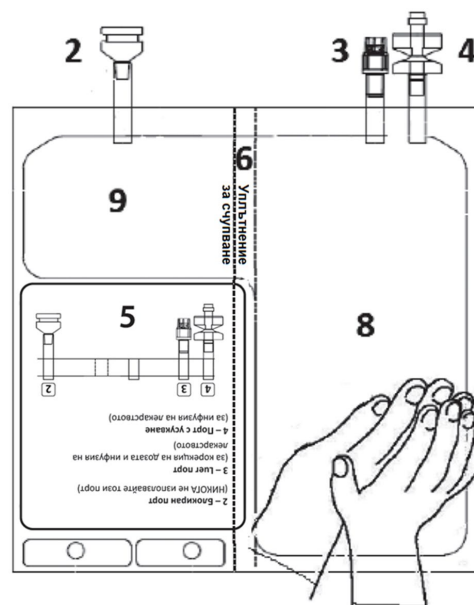
Фигура Е

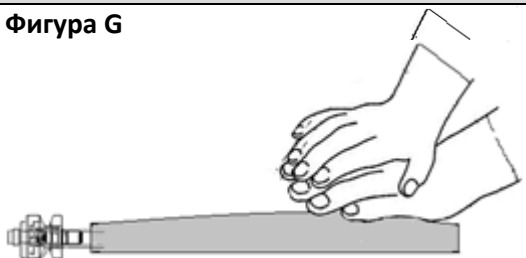
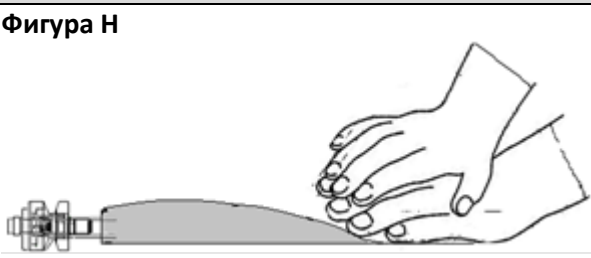
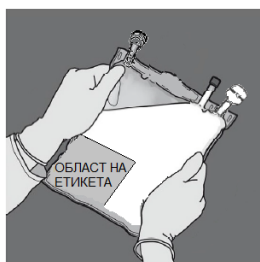
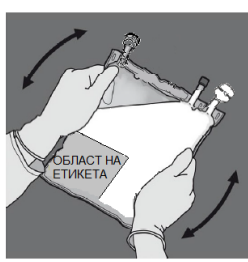
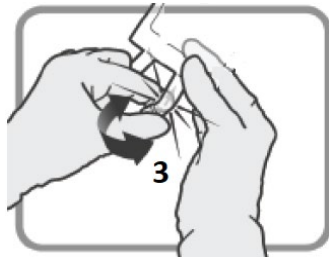
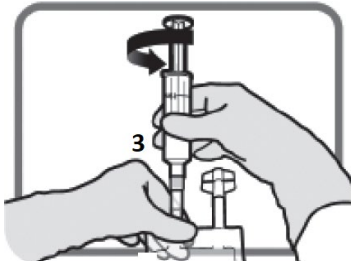
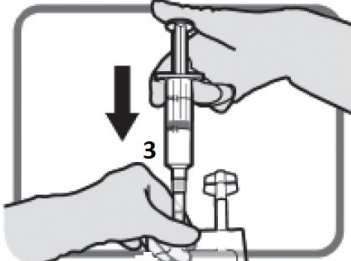


3 – АКТИВИРАЙТЕ САКА

Поставете ръцете си една върху друга в долната част на камера **8** (както е показано на **Фигура F**). Натиснете силно, за да приложите равномерен натиск, докато уплътнението за счуване **6** се активира изцяло (счуването на уплътнението **6** може да отнеме до 5 секунди на непрекъснат натиск).

Фигура F

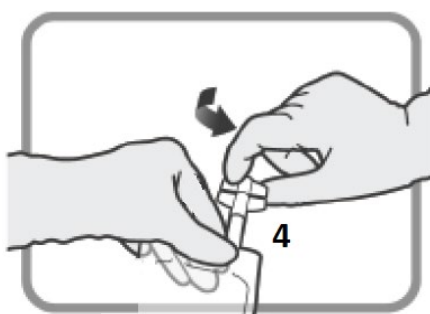


САКЪТ ПРЕДИ АКТИВИРАНЕ		САКЪТ СЛЕД АКТИВИРАНЕ	
Фигура G 		Фигура H 	
НЕ стискайте и не натискайте силно.		Фигура I 	
4 – ОГЛЕДАЙТЕ САКА, ЗА ДА ПОТВЪРДИТЕ АКТИВИРАНЕТО.			
Проверете дали уплътнението за счупване 6 вече е напълно активирано. Камери 8 и 9 са се слели.		Смесете внимателно до пълно разтваряне на продукта.	
Фигура J 		Фигура K 	
5 - КОРИГИРАНЕ НА ДОЗАТА - Моля, вижте точки 2. „Дозировка и начин на приложение“ и 3. „Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа“			
Намерете Luer порт 3 , ако е необходима корекция на дозата. Отстранете пластмасовата капачка от Luer порта.		Завийте изделието с luer lock, както е показано на Фигура M . Не използвайте неподходящо изделие без luer lock за порт 3 .	
			
Фигура L		Фигура M Уверете се, че връзката е добре уплътнена и затегната.	
		Направете корекция на дозата съгласно точки 2 и 3	
			
		Фигура N След приключване развийте изделието. Поставете пластмасовата капачка на Luer порта 3 , преди да продължите с инфузията	

6 - СВЪРЗВАНЕ – Инфузионната система може да бъде свързана към сака чрез Luer конектора или чрез конектора с шип.

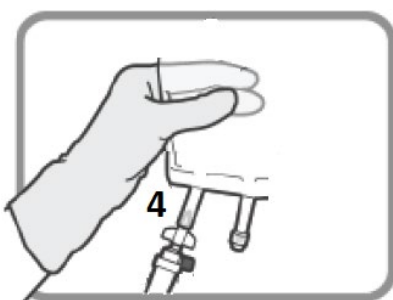
ОПЦИЯ А – СВЪРЗВАНЕ С ШИП

Намерете порта с усукване **4** при използване на инфузионна система с шип. Завъртете пластмасовата капачка, преди да въведете шипа.



Фигура О

Въведете конектора с шип.

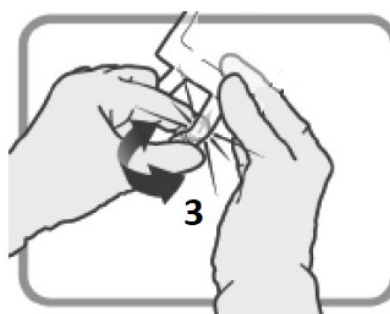


Фигура Р

ОПЦИЯ В – СВЪРЗВАНЕ ЧРЕЗ LUER

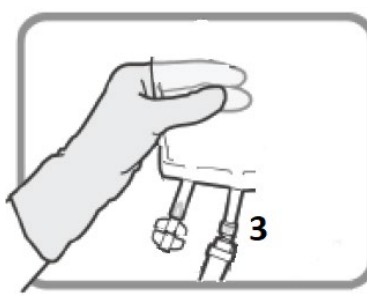
При сет за инфузия с luer конектор изберете luer порта **3**.

Отстранете пластмасовата капачка от Luer порт **3**, преди да свържете luer конектора.



Фигура Q

Въведете luer конектора.



Фигура R

Уверете се, че връзката е добре уплътнена и затегната.

7 - ОКАЧВАНЕ НА САКА

Окачете сака, като използвате отвора **7**.

Фигура S



ОБЛАСТ НА
ЕТИКЕТА