

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TERADINA 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с прах съдържа 15 mg тиотепа (thiotepa).

След смесване с 1,5 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 (ТВИ), като подготвително 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 прилагане на НРСТ при солидни тумори при възрастни и педиатрични пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Прилагането на TERADINA трябва да се следи от лекар, който има опит в подготвително 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 от 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 500 mg/m² (13,51 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

ТУМОРИ В ЕМБРИОНАЛНИ КЛЕТКИ

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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания 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 от 555 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 185 mg/m^2 (5 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 555 mg/m^2 (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания 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 от 375 mg/m^2 (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 375 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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

Прилагането 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

TEPADINA трябва да се прилага от квалифициран медицински специалист като 2-4-часова интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър.

Един флакон на TEPADINA трябва да се разтвори с 1,5 ml стерилна вода за инжекции. Общият обем на разтворените за приложение флакони, преди прилагане 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 TEPADINA между 0,5 и 1 mg/ml. За указания относно разтварянето и последващото разреждане преди приложение, вижте точка 6.6

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

Могат 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 прилагане 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. По време на лечението трябва често да се проверява пълната кръвна картина, включително диференциално броење 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 по време 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 по време 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, могат 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, по време 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 прилагане 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 подготвително лечение. TEPADINA трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид (вж. точка 4.5).

При едновременно прилагане 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 потърсят съвет за криоконсервиране на своята семенна течност преди лечението да започне и не трябва да стават бащи по време на лечението и до една година след преустановяването му (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 имunosупресивно химиотерапевтично средство, и трябва да изминат поне три месеца след прекратяването на терапията и ваксинацията.

Тиотепа очевидно се метаболизира от CYP2B6 и CYP3A4. Едновременното прилагане 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 прилагане на индуктори на цитохром P450 (като рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал) може да увеличи метаболизма на тиотепа, което води до повишени плазмени концентрации на активния метаболит. Затова при едновременно прилагане 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 прилагане на тиотепа може да доведе до намалени концентрации на активния 4-ОНСР. Затова при едновременно прилагане на тиотепа и тези лекарствени продукти трябва да се извършва наблюдение в клинични условия.

Противопоказания при едновременно прилагане

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 имunosупресивно химиотерапевтично средство, и трябва да изминат поне три месеца след прекратяването на терапията и ваксинацията.

Не се препоръчва едновременно прилагане

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 имunosупресирани 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 прилагане, което трябва да се има предвид

Циклоспорин, такролимус: Прекомерна имunosупресия 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 подготвително лечение. ТЕРАDINA трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид.

Едновременното прилагане 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

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и да си направят тест за бременност преди начало на лечението.

Бременност

Няма данни за употребата на тиотепа по време 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 по време 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 по време на лечение с тиотепа.

Фертилитет

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

Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за криоконсервиране на своята семенна течност преди лечението да започне и не трябва да стават бащи по време на лечението и до една година след преустановяването му (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. Възможно е определени нежелани събития на 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 подготвително 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 приемника (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 подготвително лечение, включващо тиотепа, съобщени при възрастни пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системно-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 ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) много редки ($< 1/10000$), 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 приемника Хронична реакция на присадката срещу приемника	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		

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		

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 трансминази 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 подготвително лечение, включващо тиотепа, съобщени при педиатрични пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системно-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 ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органни 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 приемника Хронична реакция на присадката срещу приемника		

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		

Изследвания	Повишено ниво на билирубин в кръвта Повишени трансаминази Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на аспарат аминотрансфераза Повишено ниво на аланин аминотрансфераза	Повишено ниво на урея в кръвта Анормални 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, подготвителното лечение трябва да бъде достатъчно имуносупресивно и миелоаблативно, за да се преодолее отхвърлянето на присадката от приемника. Поради своите високо миелоаблативни характеристики, тиотепа подобрява имуносупресията 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 подготвителното 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: 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: Общата преживяемост варира от 30% до 87% с продължителност, варираща от 11,7 до 87 месеца.

Смъртност, свързана с режима и смъртност, свързана с трансплантацията: 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 подготвителното 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 приемника) всички оценени подготвителни лечения гарантират ниска честота на остра GvHD III-IV степен (от 4% до 24%).

Преживяемост без заболяване: 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: Общата преживяемост варира от 31% до 81% с продължителност, варираща от 7,3 до 120 месеца.

Смъртност, свързана с режима и смъртност, свързана с трансплантацията: 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: 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, случите 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: Общата преживяемост варира от 17% до 84% с продължителност, варираща от 12,3 до 99,6 месеца.

Смъртност, свързана с режима и смъртност, свързана с трансплантацията: 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: 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: Общата преживяемост варира от 50% до 100% с продължителност, варираща от 9,4 до 121 месеца.

Смъртност, свързана с режима и смъртност, свързана с трансплантацията: 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 подготвителното 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 могат 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. По време 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 прилагане.

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

Неотворен флакон

18 месеца

След разтваряне

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

Сред разреждане

Химичната и физична стабилност в периода на използване след разреждане е демонстрирана за 24 часа, когато се съхранява при 2°C – 8°C и за 4 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 разтваряне и разреждане

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тип I стъклен флакон с гумена запушалка (хлоробутилова), съдържащ 15 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 прилагане 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. Могат 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.

Разтваряне

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

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

Инжектирайте съдържанието на спринцовката във флакона през гумената запушалка.

Отстранете спринцовката и иглата и смесете ръчно чрез неколкостепенни 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 прилагане 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 инфузионен сак, снабден с 0,2 µm in-line 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

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/1/10/622/001

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

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 15 март 2015 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 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с прах съдържа 100 mg тиотепа (thiotepa).

След смесване 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 (ТВІ), като подготвително 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 прилагане на НРСТ при солидни тумори при възрастни и педиатрични пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Прилагането на TERADINA трябва да се следи от лекар, който има опит в подготвително 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 от 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 500 mg/m² (13,51 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

ТУМОРИ В ЕМБРИОНАЛНИ КЛЕТКИ

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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания 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 автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза от 555 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 185 mg/m^2 (5 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 555 mg/m^2 (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания 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 от 375 mg/m^2 (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 375 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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

Прилагането 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

TEPADINA трябва да се прилага от квалифициран медицински специалист като 2-4-часова интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър. Един флакон на TEPADINA трябва да се разтвори с 10 ml стерилна вода за инжекции. Общият обем на разтворените за приложение флакони, преди прилагане трябва да се разреди 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 TEPADINA между 0,5 и 1 mg/ml.

За указания относно разтварянето и последващото разреждане преди приложение, вижте точка 6.6.

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

Могат 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 прилагане 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. По време на лечението трябва често да се проверява пълната кръвна картина, включително диференциално броење 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 кръвни клетки и тромбоцитите по време 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 по време 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 трансминаза, 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, могат 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, по време 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 прилагане 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 подготвително лечение. TEPADINA трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид (вж. точка 4.5).

При едновременно прилагане 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 потърсят съвет за криоконсервиране на своята семенна течност преди лечението да започне и не трябва да стават бащи по време на лечението и до една година след преустановяването му (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 прилагане 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 прилагане 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 прилагане 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 прилагане на тиотепа може да доведе до намалени концентрации на активния 4-ОНСР. Затова при едновременно прилагане на тиотепа и тези лекарствени продукти трябва да се извършва наблюдение в клинични условия.

Противопоказания при едновременно прилагане

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 имunosупресивно химиотерапевтично средство, и трябва да изминат поне три месеца след прекратяването на терапията и ваксинацията.

Не се препоръчва едновременно прилагане

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 имunosупресирани 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 прилагане, което трябва да се има предвид

Циклоспорин, такролимус: Прекомерна имunosупресия 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 подготвително лечение. ТЕРАDINA трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид.

Едновременното прилагане на тиотепа и други миелосупресивни или миелотоксични агенти (т.е. циклофосфамид, мелфалан, бусульфен, флударабин, тресулфан) 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

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и да си направят тест за бременност преди начало на лечението.

Бременност

Няма данни за употребата на тиотепа по време 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 по време 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 по време на лечение с тиотепа.

Фертилитет

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

Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за криоконсервиране на своята семенна течност преди лечението да започне и не трябва да стават бащи по време на лечението и до една година след преустановяването му (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 събития на 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 6588 възрастни пациенти и 902 педиатрични пациенти получават тиотепа за подготвително лечение преди трансплантация на хемопоетични 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 приемника (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 подготвително лечение, включващо тиотепа, съобщени при възрастни пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системно-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 приемника Хронична реакция на присадката срещу приемника	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		

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		

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 трансминази 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 подготвително лечение, включващо тиотепа, съобщени при педиатрични пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системно-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	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 приемника Хронична реакция на присадката срещу приемника		
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		
Изследвания	Повишено ниво на билирубин в кръвта Повишени трансминази Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза Повишено ниво на аланин аминотрансфераза	Повишено ниво на урея в кръвта Анормални 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, подготвителното лечение трябва да бъде достатъчно имunosупресивно и миелоаблативно, за да се преодолее отхвърлянето на присадката от приемника. 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 ектрамедуларна 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 подготвителното 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: 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: Общата преживяемост варира от 30% до 87% с продължителност, варираща от 11,7 до 87 месеца.

Смъртност, свързана с режима и смъртност, свързана с трансплантацията: 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 подготвителното 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 приемника) всички оценени подготвителни лечения гарантират ниска честота на остра GvHD III-IV степен (от 4% до 24%).

Преживяемост без заболяване: 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: Общата преживяемост варира от 31% до 81% с продължителност, варираща от 7,3 до 120 месеца.

Смъртност, свързана с режима и смъртност, свързана с трансплантацията: 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: 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, случите 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: Общата преживяемост варира от 17% до 84% с продължителност, варираща от 12,3 до 99,6 месеца.

Смъртност, свързана с режима и смъртност, свързана с трансплантацията: 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: 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: Общата преживяемост варира от 50% до 100% с продължителност, варираща от 9,4 до 121 месеца.

Смъртност, свързана с режима и смъртност, свързана с трансплантацията: 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 подготвителното 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 могат 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. По време 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 прилагане.

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

Неотворен флакон

18 месеца

След разтваряне

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

Сред разреждане

Химичната и физична стабилност в периода на използване след разреждане е демонстрирана за 24 часа, когато се съхранява при 2°C – 8°C и за 4 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 разтваряне и разреждане

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тип I стъклен флакон с гумена запушалка (бутилова), съдържащ 100 mg тиотепа.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на TEPADINA

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 прилагане на капак за безопасност с вертикален ламинарен поток.

Както и при другите цитотоксични съединения, нужно е внимание при работа и приготвяне на разтвори TEPADINA, за да се избегне случаен контакт с кожата или лигавиците. Могат 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.

Разтваряне

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

Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете асептично 10 ml стерилна вода за инжекции.

Инжектирайте съдържанието на спринцовката във флакона през гумената запушалка.

Отстранете спринцовката и иглата и смесете ръчно чрез неколкостепенни обръщания.

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

Допълнително разреждане в инфузионния сак

Полученият разтвор е хипотоничен и преди прилагане 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%).

Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионен сак, снабден с 0,2 µm in-line филтър. Филтрирането не променя действието 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/1/10/622/002

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

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 15 март 2015 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/>.

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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caronago (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**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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)**

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 при всички следващи съгласувани 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
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, 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 тиотепа. След разтваряне с 1,5 ml вода за инжекции, всеки ml съдържа 10 mg тиотепа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ 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 8 часа при съхранение в хладилник.
След разреждане, използвайте в рамките на 24 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

TERADINA 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

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.

ДАНИИ, 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 ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един флакон съдържа 100 mg тиотепа. След разтваряне с 10 ml вода за инжекции, всеки ml съдържа 10 mg тиотепа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА 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 8 часа при съхранение в хладилник.
След разреждане, използвайте в рамките на 24 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: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

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.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

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

1. Какво представлява TEPADINA и за какво се използва

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

TEPADINA 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.

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

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TEPADINA

Не използвайте TEPADINA

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

Предупреждения и предпазни мерки

Вие трябва да уведомите 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 TEPADINA унищожава клетките на костния мозък, които отговарят за производството на кръвни клетки, ще се правят редовни кръвни тестове по време на лечение, за да се проверява кръвната картина.

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

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

Други лекарства и TEPADINA

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Вие трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, преди да приемате TEPADINA. Вие не трябва да използвате TEPADINA по време на бременност.

Както жени, така и мъже, използващи TEPADINA, трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечение.

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

TEPADINA може да увреди фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за консервиране на своята семенна течност преди лечението да започне и не трябва да стават бащи по време на лечението и до една година след преустановяването му.

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.

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 прилагане

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 могат да включват:

- намаляване на нивата 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 приемника)
- респираторни усложнения

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

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

Много чести нежелани реакции (могат 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 приемника)
- световъртеж, главоболие, замъглено зрение
- неконтролирано треперене на тялото (конвулсия)
- чувство на изтръпване, боджежи или вкочаненост (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
- нарушение 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
- анормална електрическа 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
- кървене (хеморагия)
- кървене 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
- кървене от влагалището
- липса на менструални цикли (аменорея)
- загуба на паметта
- забавяне на натрупването на тегло и израстването на височина
- дисфункция на пикочния мехур
- намалено производство на тестостерон
- недостатъчно произвеждане на тиреоиден хормон
- недостатъчна активност на хипофизната жлеза
- състояние на объркване

Чести нежелани реакции (могат 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 азотните компоненти в кръвния ток (повишаване на нивата на азота от уреята в кръвта)
- катаракта
- чернодробна недостатъчност
- церебрална хеморагия
- кашлица
- запек и нередовен стомах
- запушване на червата
- перфорация на стомаха
- промени в мускулния тонус
- сериозна липса на координация при мускулни движения
- синини поради ниски нива на тромбоцити
- менопаузални симптоми
- рак (повторни първични злокачествени заболявания)
- патологични промени при функционирането на мозъка
- безплодие при мъжа и жената

Нечести нежелани реакции (могат 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 (кръвоносните 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 лекарствени 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 TERPADINA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте TERPADINA след срока на годност, отбелязан върху етикета на 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 8 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C.

След разреждане продуктът е стабилен за 24 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C и за 4 часа, когато се съхранява при 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TERPADINA

- Активното вещество е тиотепа. Един флакон съдържа 15 mg тиотепа. След разтваряне, всеки ml съдържа 10 mg тиотепа (10 mg/ml).
- TERPADINA не съдържа никакви други съставки.

Как изглежда TERPADINA и какво съдържа опаковката

TERPADINA е бял кристален прах, който се предлага под формата на стъклен флакон, 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
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 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
Tel: +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

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 прилагане.

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. Могат 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 на TERADINA

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

Дозировката на TERADINA се съобщава 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 от 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 500 mg/m² (13,51 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

ТУМОРИ В ЕМБРИОНАЛНИ КЛЕТКИ

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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания 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 от 555 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

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

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от $185 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ ($5 \text{ mg/kg}/\text{ден}$) до $481 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ ($13 \text{ mg/kg}/\text{ден}$), 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 от 555 mg/m^2 (15 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

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

Дозировка при педиатрични пациенти

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от $150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ ($6 \text{ mg/kg}/\text{ден}$) до $350 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ ($14 \text{ mg/kg}/\text{ден}$) 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 от 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ ($10 \text{ mg/kg}/\text{ден}$) до $350 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ ($14 \text{ mg/kg}/\text{ден}$) 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 от 1050 mg/m^2 (42 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания от $125 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ ($5 \text{ mg/kg}/\text{ден}$) до $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ ($10 \text{ mg/kg}/\text{ден}$), 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 от 375 mg/m^2 (15 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

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

ТАЛАСЕМИЯ

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

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНИЯ

Препоръчителната доза е $125 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ ($5 \text{ mg/kg}/\text{ден}$) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза от 375 mg/m^2 (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

Разтваряне

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

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

Инжектирайте съдържанието на спринцовката във флакона през гумената запушалка.

Отстранете спринцовката и иглата и смесете ръчно чрез неколкочратни 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 прилагане 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 ТЕРАДИНА между 0,5 и 1 mg/ml.

Приложение

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

Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионен сак, снабден с 0,2 µm in-line филтър. Филтрирането не променя действието на разтвора.

ТЕРАДИНА трябва да се прилага асептично като 2-4-часова инфузия при стайна температура (около 25°C) и нормална светлина.

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

Изхвърляне

ТЕРАДИНА 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

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

1. Какво представлява TEPADINA и за какво се използва

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

TEPADINA 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.

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

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TEPADINA

Не използвайте TEPADINA

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

Предупреждения и предпазни мерки

Вие трябва да уведомите 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 TEPADINA унищожава клетките на костния мозък, които отговарят за производството на кръвни клетки, ще се правят редовни кръвни тестове по време на лечение, за да се проверява кръвната картина.

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

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

Други лекарства и TEPADINA

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

Бременност, кърмене и фертилитет

Вие трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, преди да приемате TEPADINA. Вие не трябва да използвате TEPADINA по време на бременност.

Както жени, така и мъже, използващи TEPADINA, трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечение.

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

TEPADINA може да увреди фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за консервиране на своята семенна течност преди лечението да започне и не трябва да стават бащи по време на лечението и до една година след преустановяването му.

Шофиране и работа с машини

Възможно е определени нежелани събития на тиотепа, като световъртеж, главоболие и замъглено зрение, да повлияят способността Ви за шофиране и работа 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 прилагане

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 могат да включват:

- намаляване на нивата 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 приемника)
- респираторни усложнения

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

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

Много чести нежелани реакции (могат 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 приемника)
- световъртеж, главоболие, замъглено зрение
- неконтролирано треперене на тялото (конвулсия)
- чувство на изтръпване, бодежи или вкочаненост (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
- нарушение 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
- аномална електрическа 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
- кървене (хеморагия)
- кървене 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
- кървене от влагалището
- липса на менструални цикли (аменорея)
- загуба на паметта
- забавяне на натрупването на тегло и израстването на височина
- дисфункция на пикочния мехур
- намалено производство на тестостерон
- недостатъчно произвеждане на тиреоиден хормон
- недостатъчна активност на хипофизната жлеза
- състояние на объркване

Чести нежелани реакции (могат 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 азотните компоненти в кръвния ток (повишаване на нивата на азота от уреята в кръвта)
 - катаракта
 - чернодробна недостатъчност
 - церебрална хеморагия
 - кашлица
 - запек и нередовен стомах
 - запушване на червата
 - перфорация на стомаха
 - промени в мускулния тонус
 - сериозна липса на координация при мускулни движения
 - синини поради ниски нива на тромбоцити
 - менопаузални симптоми
 - рак (повторни първични злокачествени заболявания)
- патологични промени при функционирането на мозъка
- безплодие при мъжа и жената

Нечести нежелани реакции (могат 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 лекарствени 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 TERADINA след срока на годност, отбелязан върху етикета на 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 8 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C.

След разреждане продуктът е стабилен за 24 часа, когато се съхранява при 2 °C -8 °C и за 4 часа, когато се съхранява при 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TERADINA

- Активното вещество е 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 стъклен флакон, 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
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 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
Tel: +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

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 ръководство 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 прилагане.

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. Могат 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 на TERADINA

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

Дозировката на TERADINA се съобщава 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 от 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 500 mg/m² (13,51 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

ТУМОРИ В ЕМБРИОНАЛНИ КЛЕТКИ

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 от 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания 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 от 555 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 185 mg/m² (5 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 555 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 1050 mg/m² (42 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 1050 mg/m² (42 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания 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 от 375 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 375 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително 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 от 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото подготвително лечение.

Разтваряне

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

Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете асептично 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 прилагане 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 ТЕРАДИНА между 0,5 и 1 mg/ml.

Приложение

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

Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионен сак, снабден с 0,2 µm in-line филтър. Филтрирането не променя действието на разтвора.

ТЕРАДИНА трябва да се прилага асептично като 2-4-часова инфузия при стайна температура (около 25°C) и нормална светлина.

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

Изхвърляне

ТЕРАДИНА е предназначен само за еднократна употреба.

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