

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тепадина

Регистрационный номер:**Торговое название препарата:** Тепадина**МНН или группировочное название:** тиотепа**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий**Состав**

1 флакон содержит:

действующее вещество – тиотепа 15 мг или 100 мг.**Описание**

Лиофилизированная компактная масса или порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство – алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01AC01**Фармакологические свойства***Фармакодинамика:*

Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение группы азотистого иприта. Угнетает гемопоэз, нарушает обмен нуклеиновых кислот и блокирует митоз, образуя комплексные связи с ДНК. Действие препарата связано с образованием нестабильного этилениминового радикала, который, как и в случае лучевой терапии, обуславливает разрушение связей многих внутриклеточных молекулярных структур, в том числе ДНК. Благодаря высоким миелоаблативным свойствам тиотепа усиливает иммуносупрессию и миелоабляцию, таким образом, ускоряя приживление трансплантата; это восполняет потерю эффектов реакции «трансплантат против лейкемии» (РТПЛ), связанную с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Фармакокинетика:

Распределение: препарат представляет собой высоколипофильное соединение. Кажущийся объем распределения варьируется от 40,8 л/м² до 75 л/м². Кажущийся объем распределения тиотепы не зависит от вводимой дозы. Свободная фракция, не связанная с белками в плазме, составляет 70-90 %; незначительно связывается с гамма глобулином и альбумином (10-30 %). После внутривенного введения концентрация препарата в спинномозговой жидкости почти равна таковой в плазме крови. Среднее соотношение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в спинномозговой жидкости к плазме крови составляет 0,93.

Метаболизм: тиотепа быстро метаболизируется в печени. Метаболиты обнаруживаются в моче через 1 час после инфузии. Метаболиты являются активными алкилирующими агентами. Тиотепа подвергается окислительной десульфуризации посредством цитохрома P450, изоферментов печени CYP2B и CYP3A, до своего основного и активного метаболита – триэтиленфосфорамид (ТЕПА).

Выведение: клиренс препарата – от 11,4 до 23,2 л/ч/м². Период полувыведения (T_{1/2}) – от 1,5 до 4,1 часов. Выводится почками (85 %) в основном в виде метаболитов. Практически полностью выводится почками через 6-8 часов.

Фармакокинетика препарата у пациентов детского возраста (от 2 до 12 лет) не отличается от фармакокинетики у взрослых пациентов. Отсутствуют данные об особенностях фармакокинетики препарата у пациентов с хронической почечной и/или печеночной недостаточностью.

Показания к применению

Препарат Тепадина показан в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами:

- в качестве подготовительной терапии при гематологических заболеваниях у взрослых и детей перед аллогенной и аутологической трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с или без облучения всего организма;
- для лечения солидных опухолей у взрослых и детей в составе комплексной комбинированной терапии высокими дозами химиотерапевтических препаратов, поддерживающихся трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата; одновременный прием вакцины против желтой лихорадки; одновременный прием с живыми противовирусными и бактериальными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания.

С осторожностью

Угнетение функции костного мозга (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (отсутствие опыта применения), сердечно-сосудистые заболевания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано назначение препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно. Продолжительность внутривенного вливания должна составлять 2-4 часа.

Приготовленный раствор вводится в виде внутривенной инфузии через центральный венозный катетер. Раствор рекомендуется вводить, используя системы для переливания растворов с диаметром фильтра 0,2 мкм. Постоянный катетер промывают 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Доза препарата зависит от возраста пациента, вида трансплантации, заболевания.

Почечная недостаточность.

Исследования препарата Тепадина у больных с почечной недостаточностью не проводились. Тиотепа и его метаболиты плохо выводятся из организма с мочой, но изменение дозировки не рекомендуется у больных с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Тем не менее, рекомендуется осторожность при назначении тиотепа таким больным.

Печеночная недостаточность.

Тиотепа не был изучен у больных с нарушениями функции печени. Так как тиотепа в основном метаболизируется через печень, осторожность необходимо проявлять при применении препарата у больных с ранее существовавшими нарушениями функции

печени, особенно у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Изменение дозировки не рекомендуется при транзиторных изменениях печеночных параметров.

Пациенты пожилого возраста.

Применение тиотепа не была специально изучено у пациентов пожилого возраста. Однако в клинических исследованиях, пациенты в возрасте старше 65 лет получали такую же общую дозу, как и другие пациенты. Корректировки дозы не потребовалось.

Взрослые:

При аутологической трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК):

Гематологические заболевания

Рекомендуемая доза: от 125 мг/м²/сутки (3,38 мг/кг/сутки) до 300 мг/м²/сутки (8,10 мг/кг/сутки) один раз в сутки, в течение 2-4 дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 900 мг/м² (24,32 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ЛИМФОМА

Рекомендуемая доза: от 125 мг/м²/сутки (3,38 мг/кг/сутки) до 300 мг/м²/сутки (8,10 мг/кг/сутки) один раз в сутки, в течение 2-4 дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 900 мг/м² (24,32 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ЛИМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Рекомендуемая доза: 185 мг/м²/сутки (5 мг/кг/сутки) один раз в сутки, в течение 2-х дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 370 мг/м² (10 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Рекомендуемая доза: от 150 мг/м²/сутки (4,05 мг/кг/сутки) до 250 мг/м²/сутки (6,76 мг/кг/сутки) один раз в сутки, в течение 3-х дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать

максимальную кумулятивную дозу 750 мг/м^2 ($20,27 \text{ мг/кг}$) за весь период подготовительной терапии.

Солидные опухоли

Рекомендуемая доза: от $120 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ($3,24 \text{ мг/кг/сутки}$) до $250 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ($6,76 \text{ мг/кг/сутки}$), один раз в сутки или разделенная на 2 инфузии в сутки, в течение 2-5 дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 800 мг/м^2 ($21,62 \text{ мг/кг}$) за весь период подготовительной терапии.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рекомендуемая доза: от $120 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ($3,24 \text{ мг/кг/сутки}$) до $250 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ($6,76 \text{ мг/кг/сутки}$), один раз в сутки, в течение 3-5 дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 800 мг/м^2 ($21,62 \text{ мг/кг}$) за весь период подготовительной терапии.

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Рекомендуемая доза: от $125 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ($3,38 \text{ мг/кг/сутки}$) до $250 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ($6,76 \text{ мг/кг/сутки}$), один раз в сутки или разделенная на 2 инфузии в сутки, в течение 3-4 дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 750 мг/м^2 ($20,27 \text{ мг/кг}$) за весь период подготовительной терапии.

РАК ЯИЧНИКОВ

Рекомендуемая доза: $250 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ($6,76 \text{ мг/кг/сутки}$) один раз в сутки, в течение 2-х дней перед проведением аутологической ТГСК. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 500 мг/м^2 ($13,51 \text{ мг/кг}$) за весь период подготовительной терапии.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Рекомендуемая доза: от $150 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ($4,05 \text{ мг/кг/сутки}$) до $250 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ($6,76 \text{ мг/кг/сутки}$) один раз в сутки, в течение 3-х дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать

максимальную кумулятивную дозу 750 мг/м² (20,27 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

При аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК):

Гематологические заболевания

Рекомендуемая доза: от 185 мг/м²/сутки (5 мг/кг/сутки) до 481 мг/м²/сутки (13 мг/кг/сутки), один раз в сутки или разделенная на 2 инфузии в сутки, в течение 1-3 дней перед проведением аллогенной ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 555 мг/м² (15 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ЛИМФОМА

Рекомендуемая доза: 370 мг/м²/сутки (10 мг/кг/сутки) разделенная на 2 инфузии в сутки перед проведением аллогенной ТГСК. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 370 мг/м² (10 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Рекомендуемая доза: 185 мг/м²/сутки (5 мг/кг/сутки) один раз в сутки перед проведением аллогенной ТГСК. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 185 мг/м² (5 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ЛЕЙКЕМИЯ

Рекомендуемая доза: от 185 мг/м²/сутки (5 мг/кг/сутки) до 481 мг/м²/сутки (13 мг/кг/сутки), один раз в сутки или разделенная на 2 инфузии в сутки, в течение 1-2 дней перед проведением аллогенной ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 555 мг/м² (15 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ТАЛАССЕМИЯ

Рекомендуемая доза: 370 мг/м²/сутки (10 мг/кг/сутки), разделенная на 2 инфузии в сутки, перед проведением аллогенной ТГСК. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 370 мг/м² (10 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

Дети:

При аутологической трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК):

Солидные опухоли

Рекомендуемая доза: от 150 мг/м²/сутки (6 мг/кг/сутки) до 350 мг/м²/сутки (14 мг/кг/сутки) один раз в сутки, в течение 2-3 дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 1050 мг/м² (42 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Рекомендуемая доза: от 250 мг/м²/сутки (10 мг/кг/сутки) до 350 мг/м²/сутки (14 мг/кг/сутки) один раз в сутки, в течение 3 дней перед проведением аутологической ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 1050 мг/м² (42 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

При аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК):

Гематологические заболевания

Рекомендуемая доза: от 125 мг/м²/сутки (5 мг/кг/сутки) до 250 мг/м²/сутки (10 мг/кг/сутки), один раз в сутки или разделенная на 2 инфузии в сутки, в течение 1-3 дней перед проведением аллогенной ТГСК, в зависимости от выбранной комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 375 мг/м² (15 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ЛЕЙКЕМИЯ

Рекомендуемая доза: 250 мг/м²/сутки (10 мг/кг/сутки), разделенная на 2 инфузии в сутки, перед проведением аллогенной ТГСК. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 250 мг/м² (10 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ТАЛАССЕМИЯ

Рекомендуемая доза: от 200 мг/м²/сутки (8 мг/кг/сутки) до 250 мг/м²/сутки (10 мг/кг/сутки), разделенная на 2 инфузии в сутки, перед проведением аллогенной ТГСК. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 250 мг/м² (10 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

РЕФРАКТОРНАЯ ЦИТОПЕНИЯ

Рекомендуемая доза: 125 мг/м²/сутки (5 мг/кг/сутки), один раз в сутки, в течение 3 дней перед проведением аллогенной ТГСК. Подобранная доза не должна превышать

максимальную кумулятивную дозу 375 мг/м^2 (15 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рекомендуемая доза: $125 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ (5 мг/кг/сутки), один раз в сутки, в течение 2 дней перед проведением аллогенной ТГСК. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 250 мг/м^2 (10 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Рекомендуемая доза: $250 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ (10 мг/кг/сутки), разделенная на 2 инфузии в сутки перед проведением аллогенной ТГСК. Подобранная доза не должна превышать максимальную кумулятивную дозу 250 мг/м^2 (10 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

Приготовление раствора для инфузий

Препарат растворяется путем добавления во флаконы для дозировок 15 мг и 100 мг воды для инъекций 1,5 мл и 10 мл соответственно, с последующим тщательным перемешиванием. Полученный прозрачный, бесцветный раствор без видимых механических включений (в противном случае раствор использовать нельзя) непосредственно перед введением разводится в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (финальная концентрация препарата должна составлять от 0,5 до 1 мг/1 мл).

При приготовлении раствора для инфузий рекомендуется использование перчаток. Если раствор случайно попадет на кожу, следует немедленно тщательно промыть место попадания мылом и водой. Если препарат случайно попадет на слизистые оболочки, то их необходимо тщательно промыть под струей воды.

Побочное действие

Краткое изложение показателей безопасности

Безопасность тиотепа была исследована на основе анализа побочных эффектов, которые были опубликованы в данных о клинических испытаниях. В этих исследованиях в общей сложности 6588 взрослых пациентов и 902 педиатрических пациента получили тиотепа для лечения в условиях кондиционирования для гематопозитической трансплантации клетки-предшественника.

Серьезная токсичность, связанные с гематологической, гепатической и дыхательной системами рассматривались как ожидаемые последствия режима кондиционирования и процесса трансплантации. Они включают и реакцию "трансплантат против хозяина",

которая, хотя и не имеет непосредственного отношения, была главной причиной заболеваемости и смертности, особенно в аллогенной ТГСК.

Наиболее частые побочные реакции, о которых сообщают в различных процедурах кондиционирования, включая тиотепа: инфекции, цитопения, острые и хронические реакции "трансплантат против хозяина", желудочно-кишечные расстройства, геморрагический цистит, воспаление слизистой оболочки.

Лейкоэнцефалопатия

Случаи лейкоэнцефалопатии наблюдались после лечения тиотепа у взрослых пациентов и детей с несколькими предыдущими сеансами химиотерапии, в том числе метотрексата и лучевой терапии. В некоторых случаях имели смертельный исход.

В ходе клинических исследований у пациентов отмечались следующие нежелательные явления, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 \leq 1/10$), иногда ($\geq 1/1000 \leq 1/100$), редко ($\geq 1/10000 \leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$), неизвестные (не могут быть оценены по имеющимся данным).

Взрослые:

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень частые – повышение предрасположенности к инфекции, сепсис; не частые – синдром токсического шока.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): частые – вторичная злокачественная опухоль, вызванная лечением.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: очень частые – лейкопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, анемия, панцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень частые – острая реакция «трансплантат против хозяина», хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; частые – гиперчувствительность.

Со стороны эндокринной системы: частые – гипопитуитаризм (недостаточность функции гипофиза).

Со стороны обмена веществ: очень частые – анорексия, снижение аппетита, гипергликемия.

Психические нарушения: очень частые – изменения психического состояния, спутанное сознание; частые – тревожность; не частые – делирий, повышенная возбудимость, галлюцинации, агитация.

Со стороны нервной системы: очень частые – головокружение, головная боль, нечеткость зрения, энцефалопатия, судороги, парестезия; частые – внутричерепная аневризма, экстрапирамидные расстройства, когнитивные расстройства, кровоизлияние в мозг; неизвестные – лейкоэнцефалопатия.

Со стороны органа зрения: очень частые – конъюнктивит; частые – катаракта.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: очень частые – нарушение слуха, ототоксичность, шум в ушах.

Со стороны сердца: очень частые – аритмия; частые – тахикардия, сердечная недостаточность; не частые – кардиомиопатия, миокардит.

Со стороны сосудистой системы: очень частые – лимфатический отёк, артериальная гипертензия; частые – кровотечения, эмболия.

Со стороны дыхательной системы: очень частые – идиопатический синдром пневмонии, носовое кровотечение; частые – отек легких, кашель, пневмонит не частые – гипоксия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые – тошнота, стоматит, эзофагит, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, энтерит, колит; частые – запор, гастроинтестинальное прободение, непроходимость кишечника; не частые – желудочно-кишечная язва.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень частые – веноокклюзионная болезнь печени, гепатомегалия (увеличение печени), желтуха.

Со стороны кожных покровов: очень частые – сыпь, прурит, алопеция; частые – эритема; не частые – нарушение пигментации, эритродермический псориаз; неизвестные – сильные токсические кожные реакции, включая случаи синдрома Стивена-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень частые – боли в спине, миалгия, артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень частые – геморрагический цистит; частые – дизурия, олигурия, почечная недостаточность, цистит, гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: очень частые – азооспермия, аменорея, вагинальное кровотечение; частые – менопаузальные симптомы, женское бесплодие, мужское бесплодие.

Прочие: очень частые – пирексия, астения, озноб, общий отек, воспаление или боль в месте введения, воспаление слизистых оболочек; частые – мультиорганная недостаточность, боль.

Лабораторные и инструментальные исследования: очень частые – увеличение массы тела, увеличение концентрации билирубина в плазме, увеличение активности трансаминаз, увеличение активности амилазы; частые – повышение в плазме концентрации креатинина, мочевины, активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы.

Дети:

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень частые – повышение предрасположенности к инфекции, сепсис; частые – тромбоцитопеническая пурпура.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): частые – вторичная злокачественная опухоль.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической систем: очень частые – тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, анемия, панцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень частые – острая реакция «трансплантат против хозяина», хроническая реакция «трансплантат против хозяина».

Со стороны эндокринной системы: очень частые – гипопитуитаризм, гипогонадизм, гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ: очень частые – анорексия, гипергликемия.

Психические нарушения: очень частые – изменения психического состояния; частые – психические нарушения, вызванные общим состоянием организма.

Со стороны нервной системы: очень частые – головная боль, энцефалопатия, судороги, кровоизлияние в мозг, нарушение памяти, парез; частые – атаксия; неизвестные – лейкоэнцефалопатия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: очень частые – нарушение слуха.

Со стороны сердца: очень частые – остановка сердца; частые – сердечнососудистая недостаточность, порок сердца.

Со стороны сосудистой системы: очень частые – кровотечения; частые – артериальная гипертензия.

Со стороны дыхательной системы: очень частые – пневмонит; частые – идиопатический синдром пневмонии, легочное кровотечение, отёк легких, носовое кровотечение, гипоксия, остановка дыхания; неизвестные – легочная артериальная гипертензия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые – тошнота, стоматит, рвота, диарея, боль в животе; частые – энтерит, непроходимость кишечника.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень частые – веноокклюзионная болезнь печени; частые – печеночная недостаточность. *Со стороны кожных покровов:* очень частые – сыпь, эритема, десквамация, нарушение пигментации; неизвестные – сильные токсические кожные реакции, включая случаи синдрома Стивена-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень частые – задержка роста.

Со стороны мочевыделительной системы: очень частые – функциональные нарушения со стороны мочевого пузыря; частые – почечная недостаточность, геморрагический цистит.

Прочие: очень частые – пирексия, воспаление слизистых оболочек, боль, мультиорганная недостаточность.

Лабораторные и инструментальные исследования: очень частые – увеличение концентрации билирубина в плазме, увеличение активности трансаминаз, концентрации креатинина в плазме, увеличение активности аспаратаминотрансферазы, увеличение активности аланин аминотрансферазы; частые – повышение концентрации мочевины в плазме, нарушение электролитного баланса крови, увеличение протромбинового времени.

Передозировка

Симптомы: миелоабляция и панцитопения. Возникновение данных заболеваний возможно установить только при помощи лабораторных исследований.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Тиотепа метаболизируется изоферментами печени CYP2B6 и CYP3A4. Совместное применение с ингибиторами изоферментов CYP2B6 (например, клопидогрел и тиклопидин) или CYP3A4 (например, азольные противогрибковые препараты, макролиды, такие как эритромицин, кларитромицин, телитромицин и ингибиторы протеазы) может увеличивать концентрацию тиотепы в плазме и потенциально снижать концентрацию активного метаболита ТЕПА. Совместное введение индукторов цитохрома P450 (например, рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал) может увеличивать метаболизм тиотепы, что приведет к увеличению концентрации активного метаболита в плазме.

Тиотепа является слабым ингибитором изофермента CYP2B6 и может потенциально увеличивать в плазме концентрации веществ, метаболизируемых изоферментом CYP2B6, таких как ифосфамид, тамоксифен, бупропион, эфавиренз и циклофосфамид. Изофермент CYP2B6 катализирует биотрансформацию циклофосфамида в его активную форму 4-гидроксициклофосфамид (4-ОНСР) и, таким образом, совместное введение с препаратом тиотепы этих препаратов может приводить к понижению концентрации активного 4-ОНСР. Следовательно, во время совместного использования препарата тиотепы и этих лекарственных препаратов следует проводить клинический контроль.

Противопоказано одновременное применение: вакцина против желтой лихорадки — риск фатального системного заболевания, вызванного вакциной.

Не рекомендуется одновременный прием: с другими живыми ослабленными вакцинами. Повышается риск возникновения системного заболевания, вызванного вакциной, которое может быть фатальным. Этот риск повышается у пациентов, имеющих сниженный иммунитет вследствие основного заболевания. Необходимо применять неактивную вакцину, в случае, если такая существует (полиомиелит). Также не рекомендуется одновременный прием с *фенитоином*, так как возможно снижение гастроинтестинальной абсорбции фенитоина и, как следствие, повышение риска развития судорог. Существует также риск повышения токсичности или снижения эффективности тиотепы вследствие повышения печеночного метаболизма фенитоина.

Циклоспорин, такролимус: вызывают увеличение иммуносупрессии с риском лимфопролиферации.

Алкилирующие химиотерапевтические препараты, включая тиотепу, угнетают активность псевдохолинэстеразы в плазме от 35 % до 70 %. Действие сукцинил-холина может быть увеличено на 5-15 мин.

Противопоказано одновременное применение препарата с циклофосфамидом. Препарат необходимо вводить после завершения курса инфузий циклофосфамида. Одновременное применение тиотепы и миелосупрессивных и миелотоксичных препаратов (например, циклофосфамид, мелфалан, бусульфан, флударабин, треосульфат) может увеличивать риск гематологических побочных реакций в результате наложения токсического действия этих препаратов.

В случае злокачественной опухоли повышается риск тромбоза, поэтому пациентам часто назначают *антикоагулянтную терапию*. Индивидуальная вариабельность состояния системы свертывания крови у пациентов и возможность взаимодействия

между пероральными антикоагулянтами и противоопухолевыми химиотерапевтическими средствами требует частого проведения анализа МНО (международное нормализованное отношение) при одновременном их назначении.

Особые указания

У всех пациентов при терапии препаратом Тепадина в рекомендуемых дозах развивается глубокое угнетение функции костного мозга. Может развиваться тяжелая гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия или любая их комбинация. В связи с этим необходимо проводить часто общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, во время терапии препаратом Тепадина и до полного восстановления. Переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы, а также применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов следует использовать по медицинским показаниям. Ежедневный подсчет количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови рекомендуется в течение терапии тиотепа и как минимум в течение 30 дней после трансплантации.

Профилактическое или эмпирическое применение антибактериальных (антибиотиков, противогрибковых, противовирусных препаратов) следует рассматривать для профилактики и лечения инфекций в течение периода нейтропении. Тиотепа не был изучен у больных с нарушениями функции печени. Так как тиотепа в основном метаболизируется через печень, осторожность необходимо проявлять при применении препарата у больных с ранее существовавшими нарушениями функции печени, особенно у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При лечении таких больных рекомендуется контролировать регулярно уровень сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина после трансплантации, для раннего обнаружения гепатотоксичности.

Пациенты, ранее подвергавшиеся лучевой терапии, или получившие 3 или более циклов химиотерапии или предшествующую трансплантацию клеток-предшественников, находятся под повышенным риском развития печеночных венозно-окклюзионных заболеваний.

У пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе препарат Тепадина рекомендуется использовать с осторожностью под регулярным контролем функции сердца. У пациентов с заболеваниями почек в анамнезе препарат Тепадина рекомендуется использовать с осторожностью под регулярным контролем функции почек.

Тиотепа может вызвать легочную токсичность, которая может усугублять эффект, вызываемый другими цитотоксическими агентами (бусульфаном, флударабином и циклофосфаном).

Предварительное облучение мозга или черепно-спинномозговое облучение может вызвать тяжелые токсические реакции (например, энцефалопатия). Препарат повышает риск развития вторичной злокачественной опухоли, так как является канцерогеном, что должно быть объяснено пациенту. Сопутствующая терапия живыми ослабленными вакцинами (кроме вакцин против желтой лихорадки), фенитоином и фосфенитоином не рекомендуется. Тиотепа не должен вводиться одновременно с циклофосфамидом, когда оба лекарственных средства используются для лечения. Препарат Тепадина должен вводиться после завершения любой инфузии циклофосфамида. При одновременном применении тиотепа и ингибиторов CYP2B6 или CYP3A4, пациентам следует тщательно контролировать клинически. Как большинство алкилирующих препаратов, тиотепа может ухудшить фертильность мужчин или женщин. Мужчинам перед началом лечения препаратом Тепадина рекомендуется рассмотреть вопрос о криоконсервации спермы и следует избегать зачатия ребенка во время терапии и в течение года после прекращения терапии препаратом Тепадина.

Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами

Препарат Тепадина может оказывать существенное влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами, что обусловлено частым развитием побочных действий, таких как головокружение, головная боль и нечеткость зрения, поэтому не следует заниматься указанными видами деятельности во время лечения препаратом.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 15 мг, 100 мг.

По 15 мг лиофилизата в прозрачном стеклянном флаконе объемом 3 мл, укупоренном резиновой пробкой серого цвета и закрытом алюминиевым колпачком с крышкой синего цвета типа «флип-топ». По 100 мг лиофилизата в прозрачном стеклянном

флаконе объемом 10 мл, укупоренном резиновой пробкой серого цвета и закрытом алюминиевым колпачком с крышкой красного цвета типа «флип-топ».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

18 месяцев.

Концентрат - при температуре от 2 до 8 °С в течение 8 часов.

Разведенный раствор – при температуре от 2 до 8 °С в течение 24 часов.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АДИЕННЕ С.р.л.С.У.

Виа Галилео Галилей, 19, 20867 Капонаго (МБ), Италия

Тел.: +39 02 40700445

Производитель

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка:

Тимурган Фармацие ГмбХ, Шиффграбен 23, Вененбург Д-38690, Германия

Вторичная упаковка:

Серкона ГмбХ, Страсбургер штрассе 77, 77767 Аппенвайер, Германия

Выпускающий контроль качества

РИМЗЕР Фарма ГмбХ, Ан дер Вик 7, 17493 Грайфсвальд – Инзель Римс, Германия

Адрес представительства в РФ/ Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ДЭНИС Фарм Дистрибьюшн»

197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д.4, корп 2, лит.А, офис 325.

Тел./факс: (812)438-76-96

Представитель фирмы



Ефимов К.В.