

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ТЕПАДИНА, 15 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

ТЕПАДИНА, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

ТЕПАДИНА, 15 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Один флакон содержит 15 мг тиотепы.

После восстановления в 1,5 мл воды для инъекций, каждый мл раствора содержит 10 мг тиотепы (10 мг/мл).

ТЕПАДИНА, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Один флакон содержит 100 мг тиотепы.

После восстановления в 10 мл воды для инъекций, каждый мл раствора содержит 10 мг тиотепы (10 мг/мл).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированная масса или порошок белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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 (ТГСК) 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Медицинское применение лекарственного препарата ТЕПАДИНА должно проводиться под контролем лечащего врача, имеющего опыт кондиционирующей (подготовительной) терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Режим дозирования

Препарат ТЕПАДИНА назначают в различных дозах в сочетании с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами пациентам с гематологическими заболеваниями или солидными опухолями перед ТГСК.

Ниже приведена информация о дозировании препарата ТЕПАДИНА у взрослых и детей в зависимости от типа ТГСК (аутологичная или аллогенная) и вида заболевания.

Взрослые

ПРИ АУТОЛОГИЧЕСКОЙ 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/м² (20,27 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

Солитарные опухоли

Рекомендуемая доза: от 120 мг/м²/сутки (3,24 мг/кг/сутки) до 250 мг/м²/сутки (6,76 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/м² (21,62 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рекомендуемая доза: от 120 мг/м²/сутки (3,24 мг/кг/сутки) до 250 мг/м²/сутки (6,76 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/м² (21,62 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Рекомендуемая доза: от 125 мг/м²/сутки (3,38 мг/кг/сутки) до 250 мг/м²/сутки (6,76 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/м² (20,27 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

РАК ЯИЧНИКОВ

Рекомендуемая доза: 250 мг/м²/сутки (6,76 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/м² (13,51 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

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/м² (20,27 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

ПРИ АЛЛОГЕННОЙ 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования препарата ТЕПАДИНА у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Тиотепа и его метаболиты плохо выводятся из организма с мочой, но изменение дозировки не рекомендуется у пациентов с легкой или умеренной почечной

недостаточностью. Тем не менее, рекомендуется осторожность при назначении тиотепа таким пациентам (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Тиотепа не был изучен у пациентов с нарушениями функции печени. Так как тиотепа в основном метаболизируется через печень, осторожность необходимо проявлять при применении препарата у пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции печени, особенно у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Изменение дозировки не рекомендуется при транзиторных изменениях печеночных параметров (см. раздел 4.4).

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.

Дети

ПРИ АУТОЛОГИЧЕСКОЙ 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 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/м² (15 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рекомендуемая доза: 125 мг/м²/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/м² (10 мг/кг) за весь период подготовительной терапии.

СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

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.

Способ применения

Препарат ТЕПАДИНА должен вводиться квалифицированным медицинским работником в течение 2-4 часов внутривенно капельно в виде внутривенной инфузии через центральный венозный катетер.

Раствор должен вводиться пациентам с использованием системы для переливания растворов, оборудованной встроенным фильтром с размером пор 0,2 мкм. Постоянный катетер промывают приблизительно 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

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

Меры предосторожности, которые необходимо принять перед обращением или введением лекарственного препарата

Могут возникнуть местные реакции, связанные со случайным воздействием тиотепы. Поэтому при приготовлении раствора для инфузий рекомендуется использовать перчатки. При случайном попадании раствора тиотепы на кожу необходимо немедленно тщательно промыть её водой с мылом. При случайном попадании тиотепы на слизистые оболочки их необходимо тщательно промыть водой.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу; одновременный прием вакцины против желтой лихорадки; одновременный прием с живыми противовирусными и бактериальными вакцинами (см. раздел 4.5); беременность (см. раздел 4.6) и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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 пациентов с нарушениями функции печени. Так как тиотепа в основном метаболизируется через печень, осторожность необходимо проявлять при применении препарата у пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции печени, особенно у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При лечении таких пациентов 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 (см. раздел 4.8).

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) (см. раздел 4.8).

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), фениитоин и фосфениитоин не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Тиотепа не должен вводиться одновременно с циклофосфамидом, когда оба лекарственных средства используются для лечения. Препарат ТЕПАДИНА должен вводиться после завершения любой инфузии циклофосфамида (см. раздел 4.5).

При одновременном применении тиотепа и ингибиторов CYP2B6 или CYP3A4, пациентам следует тщательно контролировать клинически (см. раздел 4.5).

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 (см. раздел 4.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 изоферментами 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 (кроме желтой лихорадки). 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 цитотоксическим лекарственным препаратом и, как следствие, повышение риска развития судорог. Существует также риск повышения токсичности и потери эффективности цитотоксического лекарственного препарата вследствие повышения печеночного метаболизма фенитоина.

Циклоспорин, такролимус: вызывают увеличение иммуносупрессии с риском лимфопролиферации.

Алкилирующие химиотерапевтические препараты, включая тиотепа, 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.

Взаимодействие, общее для всех цитотоксических 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин

Пациентам мужского пола следует избегать зачатия ребенка во время терапии и в течение года после прекращения терапии препаратом ТЕПАДИНА.

Беременность

Лекарственный препарат ТЕПАДИНА противопоказан во время беременности.

Лактация

Лекарственный препарат ТЕПАДИНА противопоказан во время грудного вскармливания.

Фертильность

Как большинство алкилирующих препаратов, тиотепа может ухудшить фертильность мужчин или женщин. Мужчинам перед началом лечения препаратом ТЕПАДИНА рекомендуется рассмотреть вопрос о криоконсервации спермы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность тиотепа была исследована на основе анализа нежелательных реакций, 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" (РТПХ), которая, хотя и не имеет непосредственного отношения, была главной причиной заболеваемости и смертности, особенно в аллогенной ТГСК.

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

Лейкоэнцефалопатия

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

Резюме нежелательных реакций

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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Взрослые

Инфекции и инвазии: очень часто – повышение предрасположенности к инфекции, сепсис; нечасто – синдром токсического шока.

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, анемия, панцитопения, гранулоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто – острая реакция «трансплантат против хозяина», хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; часто – гиперчувствительность.

Эндокринные нарушения: часто – гипопитуитаризм (недостаточность функции гипофиза).

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – анорексия, снижение аппетита, гипергликемия.

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

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, головная боль, нечеткость зрения, энцефалопатия, судороги, парестезия; часто – внутричерепная аневризма, экстрапирамидные расстройства, когнитивные расстройства, кровоизлияние в мозг; частота неизвестна – лейкоэнцефалопатия.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – конъюнктивит; часто – катаракта.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: очень часто – нарушение слуха, ототоксичность, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – аритмия; часто – тахикардия, сердечная недостаточность; нечасто – кардиомиопатия, миокардит.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – лимфатический отёк, артериальная гипертензия; часто – кровотечения, эмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – идиопатический синдром пневмонии, носовое кровотечение; часто – отек легких, кашель, пневмонит; нечасто – гипоксия.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, стоматит, эзофагит, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, энтерит, колит; часто – запор, гастроинтестинальное прободение, непроходимость кишечника; нечасто – желудочно-кишечная язва.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – веноокклюзионная болезнь печени, гепатомегалия (увеличение печени), желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, пруриг, алопеция; часто – эритема; нечасто – нарушение пигментации, эритродермический псориаз; частота неизвестна – сильные токсические кожные реакции, включая случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто – боли в спине, миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – геморрагический цистит; часто – дизурия, олигурия, почечная недостаточность, цистит, гематурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто – азооспермия, аменорея, вагинальное кровотечение; часто – менопаузальные симптомы, женское бесплодие, мужское бесплодие.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – пирексия, астения, озноб, общий отек, воспаление или боль в месте введения, воспаление слизистых оболочек; часто – мультиорганная недостаточность, боль.

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

Дети

Инфекции и инвазии: очень часто – повышение предрасположенности к инфекции, сепсис; часто – тромбоцитопеническая пурпура.

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

Нарушения со стороны крови лимфатической системы: очень часто – тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, анемия, панцитопения, гранулоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто – острая реакция «трансплантат против хозяина», хроническая реакция «трансплантат против хозяина».

Эндокринные нарушения: очень часто – гипопитуитаризм, гипогонадизм, гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – анорексия, гипергликемия.

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

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, энцефалопатия, судороги, кровоизлияние в мозг, нарушение памяти, парез; часто – атаксия; частота неизвестна – лейкоэнцефалопатия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: очень часто – нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – остановка сердца; часто – сердечно-сосудистая недостаточность, сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – кровотечения; часто – артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – пневмонит; часто – идиопатический синдром пневмонии, легочное кровотечение, отёк легких, носовое кровотечение, гипоксия, остановка дыхания; частота неизвестна – легочная артериальная гипертензия.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, стоматит, рвота, диарея, боль в животе; часто – энтерит, непроходимость кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – веноокклюзионная болезнь печени; часто – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, эритема, десквамация, нарушение пигментации; частота неизвестна – сильные токсические кожные реакции, включая случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто – задержка роста.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – функциональные нарушения со стороны мочевого пузыря; часто – почечная недостаточность, геморрагический цистит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – пирексия, воспаление слизистых оболочек, боль, мультиорганная недостаточность.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Опыт передозировки тиотепой отсутствует.

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

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота не существует.

Необходимо тщательно контролировать гематологический статус и принимать интенсивные поддерживающие меры по медицинским показаниям.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; алкилирующие средства; этиленимины.

Код АТХ: L01AC01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение группы азотистого иприта. Угнетает гемопоэз, нарушает обмен нуклеиновых кислот и блокирует митоз, образуя комплексные связи с дезоксирибонуклеиновой кислотой (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 РТПХ.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

Препарат представляет собой высоколипофильное соединение. Кажущийся объем распределения варьируется от 40,8 л/м² до 75 л/м². Кажущийся объем распределения тиотепа 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.

Биотрансформация

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 Р450, изоферментов печени CYP2B и CYP3A, до своего основного и активного метаболита – триэтиленфосфорамид (ТЕПА).

Элиминация

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.

Дети

Фармакокинетика препарата у пациентов детского возраста (от 2 до 12 лет) не отличается от фармакокинетики у взрослых пациентов.

Почечная и печеночная недостаточность

Отсутствуют данные об особенностях фармакокинетики препарата у пациентов с хронической почечной и/или печеночной недостаточностью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными

препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

ТЕПАДИНА, 15 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

30 месяцев.

ТЕПАДИНА, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

36 месяцев.

Приготовленный раствор

После восстановления (концентрат)

При температуре от 2 до 8 °С в течение 8 часов.

После разведения

При температуре от 2 до 8 °С в течение 24 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 мг лиофилизата в прозрачном стеклянном флаконе Типа I номинальным объемом 8 мл, укупоренном резиновой пробкой серого цвета и закрытом алюминиевым колпачком с крышкой синего цвета типа «флип-офф».

По 100 мг лиофилизата в прозрачном стеклянном флаконе Типа I номинальным объемом 10 мл, укупоренном резиновой пробкой серого цвета и закрытом алюминиевым колпачком с крышкой красного цвета типа «флип-офф».

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

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 перемешиванием содержимого флакона путем многократных его переворачиваний. Полученный прозрачный, бесцветный раствор без видимых механических включений (допустимо наличие опалесценции раствора) 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).

Могут возникнуть местные реакции, связанные со случайным воздействием тиотепы. Поэтому при приготовлении раствора для инфузий рекомендуется использовать перчатки. При случайном попадании раствора тиотепы на кожу необходимо немедленно тщательно промыть её водой с мылом. При случайном попадании тиотепы на слизистые оболочки их необходимо тщательно промыть водой.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

АДИЕННЕ СА

Адрес: Виа Дзуриго, 46, 6900 Лугано

Тел.: +41.(0)91.210.47.26

Электронная почта: adienne@adienne.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ СОЮЗА

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек»

(ООО «Нанолек»)

Адрес: 127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23–37.

Тел.: +7 (495) 648–26–87

Электронная почта: info@nanolek.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ТЕПАДИНА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.