

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thiotepa Fresenius Kabi, 15 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
Thiotepa Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Thiotepa Fresenius Kabi, 15 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 15 mg tiotepy.

Po rekonstytucji w 1,5 mL wody do wstrzykiwań, każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/mL).

Thiotepa Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 100 mg tiotepy.

Po rekonstytucji w 10 mL wody do wstrzykiwań, każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/mL).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały proszek lub krążek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Thiotepa Fresenius Kabi jest wskazany w leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi:

- z napromienianiem całego ciała lub bez, jako leczenie kondycjonujące przed allogenicznym lub autologicznym przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HPCT, ang. haematopoietic progenitor cell transplantation) w chorobach układu krwiotwórczego u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci;
- w leczeniu guzów litych u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci, kiedy właściwym leczeniem jest chemioterapia wysokodawkowa z następowym HPCT.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie produktu leczniczego Thiotepa Fresenius Kabi musi być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

##### Dawkowanie

Tiotepę stosuje się w różnych dawkach, w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego lub guzami litymi przed HPCT.

Dawkowanie tiotepy podano dla pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci, w zależności od typu HPCT (autologiczny lub allogeniczny) i choroby.

## Dorośli

### AUTOLOGICZNY HPCT

#### *Choroby układu krwiotwórczego*

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m<sup>2</sup> pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

#### CHŁONIAK

Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m<sup>2</sup> pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

#### CHŁONIAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)

Zalecana dawka wynosi 185 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

#### SZPICZAK MNOGI

Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m<sup>2</sup> pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

#### *Guzy lite*

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 120 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę, podawanych przez 2 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m<sup>2</sup> pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

#### RAK SUTKA

Zalecana dawka wynosi od 120 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 3 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m<sup>2</sup> pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

#### GUZY OUN

Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę, podawanych przez 3 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m<sup>2</sup> pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## RAK JAJNIKA

Zalecana dawka wynosi 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 500 mg/m<sup>2</sup> pc. (13,51 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## GUZY ZARODKOWE

Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m<sup>2</sup> pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## ALLOGENICZNY HPCT

### *Choroby układu krwiotwórczego*

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 185 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę, podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m<sup>2</sup> pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## CHŁONIAK

Zalecana dawka w chłoniaku wynosi 370 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## SZPICZAK MNOGI

Zalecana dawka wynosi 185 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 185 mg/m<sup>2</sup> pc. (5 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## BIAŁACZKA

Zalecana dawka wynosi od 185 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę, podawanych przez 1 do 2 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m<sup>2</sup> pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## TALASEMIA

Zalecana dawka wynosi 370 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

### Dzieci i młodzież

## AUTOLOGICZNY HPCT

### *Guzy lite*

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 150 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (6 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 2 do 3 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1050 mg/m<sup>2</sup> pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## GUZY OUN

Zalecana dawka wynosi od 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1050 mg/m<sup>2</sup> pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## ALLOGENICZNY HPCT

### *Choroby układu krwiotwórczego*

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę, podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT, w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m<sup>2</sup> pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## BIAŁACZKA

Zalecana dawka wynosi 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę, podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## TALASEMIA

Zalecana dawka wynosi od 200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (8 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę, podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## OPORNA CYTOPENIA

Zalecana dawka wynosi 125 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 3 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m<sup>2</sup> pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## CHOROBY GENETYCZNE

Zalecana dawka wynosi 125 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczej infuzji na dobę, podawanej przez 2 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

## NIEDOKRWISTOŚĆ SIERPOWATA

Zalecana dawka wynosi 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę, podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Tiotepa i jej metabolity są w niewielkim stopniu wydalone z moczem, dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tiotepy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności

wątroby, zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie zaleca się modyfikacji dawki w przypadku przemijających zmian parametrów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących stosowania tiotepy u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak w badaniach klinicznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat stosowano takie same dawki łączne, jak u innych pacjentów. Nie było potrzeby modyfikacji dawki.

#### Sposób podawania

Thiotepa Fresenius Kabi podaje wykwalifikowany personel medyczny w infuzji dożylniej, trwającej 2–4 godziny, przy użyciu cewnika umieszczonego w żyłę centralnej.

#### **Thiotepa Fresenius Kabi, 15 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji**

Każdą fiolkę zawierającą 15 mg tiotepy należy poddać rekonstytucji w 1,5 mL jałowej wody do wstrzykiwań. Całkowitą objętość zrekonstruowanych fiolek, która ma być wstrzyknięta, należy przed podaniem dodatkowo rozcieńczyć w 500 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) (1000 mL, jeśli dawka jest większa niż 500 mg). W przypadku dzieci, jeśli dawka jest mniejsza niż 250 mg, można użyć odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%), tak aby otrzymać roztwór tiotepy o stężeniu końcowym między 0,5 a 1 mg/mL. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i dalszego rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

#### **Thiotepa Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji**

Każdą fiolkę zawierającą 100 mg tiotepy należy poddać rekonstytucji w 10 mL jałowej wody do wstrzykiwań. Całkowitą objętość zrekonstruowanych fiolek, która ma być wstrzyknięta, należy przed podaniem dodatkowo rozcieńczyć w 500 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) (1000 mL, jeśli dawka jest większa niż 500 mg). W przypadku dzieci, jeśli dawka jest mniejsza niż 250 mg, można użyć odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%), tak aby otrzymać roztwór tiotepy o stężeniu końcowym między 0,5 a 1 mg/mL. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i dalszego rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Przypadkowy kontakt z tiotepą może wywołać reakcje miejscowe. Dlatego podczas przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się zakładanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze i szczepionkami zawierającymi żywe wirusy i bakterie (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Wskutek leczenia tiotepą w zalecanej dawce i zgodnie z zalecanym schematem dochodzi do głębokiej mielosupresji, która występuje u wszystkich pacjentów. Może rozwijać się ciężka granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość lub którekolwiek z tych objawów łącznie. Podczas leczenia i do momentu wyzdrowienia należy wykonywać częste badania morfologii krwi z oceną liczby krwinek białych i płytek krwi. W zależności od wskazań klinicznych należy stosować przetoczenia płytek krwi i krwinek czerwonych oraz czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Podczas leczenia tiotepą i przez okres co najmniej 30 dni po przeszczepie zaleca się codzienne oznaczanie liczby krwinek białych i płytek krwi.

W okresie neutropenii należy rozważyć profilaktyczne lub empiryczne stosowanie leków przeciwko zakażeniom (bakteryjnym, grzybiczym, wirusowym) w profilaktyce i leczeniu zakażeń.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tiotepy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością wątroby. Podczas leczenia takich pacjentów, po przeszczepie zaleca się regularne monitorowanie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny w surowicy w celu wczesnego wykrycia hepatotoksyczności.

U pacjentów po przebytej radioterapii przewyższającej trzy cykle chemioterapii lub równoważnej, bądź u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych może wystąpić zwiększone ryzyko choroby zarostowej żył wątrobowych (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozpoznanymi chorobami serca, a podczas stosowania tiotepy należy regularnie monitorować czynność serca.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami nerek, a podczas leczenia tiotepą okresowo monitorować czynność nerek.

Tiotepa może wywierać toksyczny wpływ na płuca, który może się nakładać na działania innych leków cytotoksycznych (busulfan, fludarabina, cyklofosfamid) (patrz punkt 4.8).

Wcześniejsze napromienianie mózgu lub czaszki i rdzenia kręgowego może przyczyniać się do wystąpienia ciężkich reakcji toksycznych (np. encefalopatii).

Należy poinformować pacjenta o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów wtórnych wskutek stosowania tiotepy, która jest znanym czynnikiem rakotwórczym u ludzi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z żywymi atenuowanymi szczepionkami (z wyjątkiem szczepionek przeciwko żółtej febrze), fenytoiną i fosfenytoiną (patrz punkt 4.5).

Tiotepy nie wolno stosować równocześnie z cyklofosfamidem, jeśli oba produkty lecznicze są obecne w tym samym schemacie leczenia kondycjonującego. Tiotepę należy podać po zakończeniu infuzji cyklofosfamidu (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i inhibitorów CYP2B6 lub CYP3A4 należy dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak większość środków alkilujących, tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia i nie powinni dopuścić do poczęcia potomstwa w okresie leczenia i przez rok po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Specyficzne interakcje z tiotepą

Nie należy podawać żywych szczepionek bakteryjnych i wirusowych pacjentom leczonym chemioterapeutykami immunosupresyjnymi, a pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące.

Wydaje się, że tiotepa jest metabolizowana z udziałem CYP2B6 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie tiotepy z inhibitorami CYP2B6 (na przykład klopidoogrel i tyklopidyna) lub CYP3A4 (na przykład

azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i inhibitory proteazy) może prowadzić do zwiększenia stężenia tiotepy w osoczu i potencjalnego zmniejszenia stężenia aktywnego metabolitu TEPA. Jednoczesne podawanie induktorów cytochromu P450 (takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital) może prowadzić do zwiększenia metabolizmu tiotepy i w rezultacie do podwyższenia stężenia jej aktywnego metabolitu w osoczu. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i tych produktów leczniczych należy dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta.

Tiotepa jest słabym inhibitorem CYP2B6 i może przez to potencjalnie zwiększać w osoczu stężenia substancji metabolizowanych z udziałem CYP2B6, takich jak ifosfamid, tamoksyfen, bupropion, efawirenz i cyklofosfamid. CYP2B6 katalizuje metaboliczną konwersję cyklofosfamidu do jego aktywnej postaci 4-hydroksycyklofosfamidu (4-OHCP), dlatego jednoczesne stosowanie tiotepy może prowadzić do zmniejszenia stężenia aktywnego 4-OHCP. Zatem podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i tych produktów leczniczych należy monitorować stan kliniczny pacjenta.

#### Przeciwwskazania dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi lekami

Szczepionka przeciwko żółtej febrze: ryzyko śmiertelnej ogólnoustrojowej choroby wywołanej szczepieniem.

Żywych szczepionek wirusowych i bakteryjnych nie wolno podawać pacjentom otrzymującym immunosupresyjny lek chemioterapeutyczny i muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem.

#### Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Żywe szczepionki atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ryzyko ogólnoustrojowej choroby, która może zakończyć się zgonem. Ryzyko zwiększa się u osób, u których z powodu choroby podstawowej doszło już do immunosupresji. Jeśli to możliwe, w zastępstwie należy zastosować inaktywowaną szczepionkę wirusową (poliomyelitis).

Fenytoina: ryzyko nasilenia drgawek w wyniku zmniejszenia wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym przez lek cytotoksyczny lub ryzyko zwiększenia toksyczności i utraty skuteczności leku cytotoksycznego z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

#### Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie należy rozważyć

Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Alkilujące środki chemioterapeutyczne, takie jak tiotepa, hamują aktywność pseudocholinoesterazy w osoczu od 35% do 70%. Działanie sukcynylocholino może być wydłużone o 5 do 15 minut.

Tiotepy nie wolno stosować równocześnie z cyklofosfamidem, jeśli oba produkty lecznicze są obecne w tym samym schemacie leczenia kondycjonującego. Tiotepę należy podawać po zakończeniu infuzji cyklofosfamidu.

Jednoczesne stosowanie tiotepy z innymi lekami mielosupresyjnymi lub mielotoksycznymi (takimi jak cyklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabina, treosulfan) może zwiększać ryzyko niepożądanych działań hematologicznych z powodu nakładających się profilów toksyczności tych produktów leczniczych.

#### Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych

W chorobach nowotworowych, ze względu na podwyższone ryzyko zakrzepicy, często stosowane są leki przeciwzakrzepowe. Ze względu na wysoką zmienność osobniczą stanu koagulacji podczas choroby nowotworowej i możliwe interakcje pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjenta doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy zwiększyć częstość oznaczania wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia, a przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy. Mężczyźni nie powinni dopuścić do poczęcia dziecka w trakcie leczenia oraz przez rok po jego zakończeniu (patrz punkt 5.3).

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tiotepy u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych wykazano, że podobnie jak większość środków alkilujących, tiotepa wywołuje obumieranie zarodka i płodu oraz powstawanie wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Dlatego tiotepa jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tiotepa przenika do mleka ludzkiego. Z powodu właściwości farmakologicznych i potencjalnej toksyczności dla noworodków/dzieci karmionych piersią, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia tiotepą.

### Płodność

Podobnie jak większość środków alkilujących tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Thiotepa Fresenius Kabi może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe, że niektóre działania niepożądane tiotepy, takie jak zawroty głowy, bóle głowy i niewyraźne widzenie, mogą zaburzać te czynności.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania tiotepy zostało ocenione podczas przeglądu zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w opublikowanych danych z badań klinicznych. W tych badaniach tiotepa była stosowana u łącznie 6 588 pacjentów dorosłych i 902 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Ciężkie działania toksyczne dotyczące układu hematologicznego, wątroby i układu oddechowego zostały uznane za spodziewane skutki leczenia kondycjonującego i procesu przeszczepu. Obejmują one zakażenia i chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), które, chociaż nie bezpośrednio związane z leczeniem, były głównymi przyczynami zachorowalności i śmiertelności, zwłaszcza w przypadku allogenicznych HPCT.

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania różnych schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę to: zakażenia, cytopenia, ostra GVHD, przewlekła GVHD, zaburzenia żołądka i jelit, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie błon śluzowych.

### Leukoencefalopatia

U pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci, którzy wcześniej byli wielokrotnie poddawani chemioterapii, w tym leczeniu metotreksatem i radioterapią, po leczeniu tiotepą stwierdzano przypadki leukoencefalopatii, w niektórych przypadkach zakończonej zgonem.

## Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

### Dorośli

Poniżej, według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania, zestawiono działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem kondycjonującym zawierającym tiotepę, które były zgłaszane u dorosłych pacjentów częściej niż w pojedynczych przypadkach. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Bardzo często                                                                                                 | Często                                        | Niezbyt często                                 | Częstość nieznana |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | Zwiększona podatność na zakażenia<br>Sepsa                                                                    |                                               | Zespół wstrząsu toksycznego                    |                   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                                                                                               | Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem |                                                |                   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Leukopenia<br>Trombocytopenia<br>Neutropenia z gorączką<br>Niedokrwistość<br>Pancytopenia<br>Granulocytopenia |                                               |                                                |                   |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi<br>Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi       | Nadwrażliwość                                 |                                                |                   |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                         |                                                                                                               | Niedoczynność przysadki mózgowej              |                                                |                   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Jadłowstręt<br>Zmniejszony apetyt<br>Hiperglikemia                                                            |                                               |                                                |                   |
| Zaburzenia psychiczne                                                | Stan splątania<br>Zaburzenia stanu psychicznego                                                               | Niepokój                                      | Majaczenie<br>Nerwowość<br>Omamy<br>Pobudzenie |                   |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często                                                                                                                                                               | Często                                                                                                      | Niezbyt często                                        | Częstość nieznana                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Zawroty głowy<br>Ból głowy<br>Niewyraźne widzenie<br>Encefalopatia<br>Drgawki<br>Zaburzenia czucia                                                                          | Tętniak wewnątrzczaszkowy<br>Zaburzenia pozapiramidowe<br>Zaburzenia funkcji poznawczych<br>Krwotok mózgowy |                                                       | Leukoencefalopatia                                                                                          |
| Zaburzenia oka                                                 | Zapalenie spojówek                                                                                                                                                          | Zaćma                                                                                                       |                                                       |                                                                                                             |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Oslabienie słuchu<br>Ototosyczość<br>Szumy uszne                                                                                                                            |                                                                                                             |                                                       |                                                                                                             |
| Zaburzenia serca                                               | Zaburzenia rytmu serca                                                                                                                                                      | Tachykardia<br>Niewydolność serca                                                                           | Kardiomiopatia<br>Zapalenie mięśnia sercowego         |                                                                                                             |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Obrzęk limfatyczny<br>Nadciśnienie tętnicze                                                                                                                                 | Krwotok<br>Zator                                                                                            |                                                       |                                                                                                             |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Idiopatyczne zapalenie płuc<br>Krwawienie z nosa                                                                                                                            | Obrzęk płuc<br>Kaszel<br>Zapalenie pęcherzyków płucnych                                                     | Niedotlenienie                                        |                                                                                                             |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności<br>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej<br>Zapalenie przełyku<br>Wymioty<br>Biegunka<br>Niestrawność<br>Ból brzucha<br>Zapalenie jelit<br>Zapalenie jelita grubego | Zaparcie<br>Perforacja przewodu pokarmowego<br>Niedrożność jelit                                            | Owrzodzenie przewodu pokarmowego                      |                                                                                                             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Choroba zarostowa żył wątrobowych<br>Powiększenie wątroby<br>Żółtaczka                                                                                                      |                                                                                                             |                                                       |                                                                                                             |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Wysypka<br>Świąd<br>Łysienie                                                                                                                                                | Rumień                                                                                                      | Zaburzenia pigmentacji<br>Erytrodermia<br>Łuszczycowa | Ciężkie, toksyczne reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka |
| Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej            | Ból pleców<br>Ból mięśni<br>Ból stawów                                                                                                                                      |                                                                                                             |                                                       |                                                                                                             |

| Klasyfikacja układów i narządów             | Bardzo często                                                                                                                                               | Często                                                                                                                                                                                                                                         | Niezbyt często | Częstość nieznana |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych           | Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego                                                                                                                     | Problemy z oddawaniem moczu<br>Oliguria<br>Niewydolność nerek<br>Zapalenie pęcherza moczowego<br>Krwiomocz                                                                                                                                     |                |                   |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi      | Brak plemników w ejakulacie<br>Brak miesiączki<br>Krwawienie z macicy                                                                                       | Objawy menopauzalne<br>Niepłodność u kobiet<br>Niepłodność u mężczyzn                                                                                                                                                                          |                |                   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka<br>Osłabienie<br>Dreszcze<br>Obrzęki uogólnione<br>Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia<br>Ból w miejscu wstrzyknięcia<br>Zapalenie błon śluzowych | Niewydolność wielonarządowa<br>Ból                                                                                                                                                                                                             |                |                   |
| Badania diagnostyczne                       | Zwiększenie masy ciała<br>Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi<br>Zwiększenie aktywności aminotransferaz<br>Zwiększenie aktywności amylazy we krwi       | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi<br>Zwiększenie stężenia mocznika we krwi<br>Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy<br>Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej |                |                   |

### Dzieci i młodzież

Poniżej, według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania, zestawiono działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem kondycjonującym zawierającym tiotepę, które były zgłaszane u dzieci i młodzieży częściej niż w pojedynczych przypadkach. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Bardzo często                                                                                           | Często                                                                                                                        | Częstość nieznana            |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | Zwiększona podatność na zakażenia<br>Sepsa                                                              | Plamica małopłytkowa                                                                                                          |                              |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                                                                                         | Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem                                                                                 |                              |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Trombocytopenia<br>Neutropenia z gorączką<br>Niedokrwistość<br>Pancytopenia<br>Granulocytopenia         |                                                                                                                               |                              |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi<br>Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi |                                                                                                                               |                              |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                         | Niedoczynność przysadki mózgowej<br>Niedorozwój gonad<br>Niedoczynność tarczycy                         |                                                                                                                               |                              |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Anoreksja<br>Hiperglikemia                                                                              |                                                                                                                               |                              |
| Zaburzenia psychiczne                                                | Zaburzenia stanu psychicznego                                                                           | Zaburzenia psychiczne wywołane ogólnym stanem zdrowia                                                                         |                              |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | Ból głowy<br>Encefalopatia<br>Drgawki<br>Krwotok mózgowy<br>Zaburzenia pamięci<br>Niedowład             | Ataksja                                                                                                                       | Leukoencefalopatia           |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                           | Oslabienie słuchu                                                                                       |                                                                                                                               |                              |
| Zaburzenie serca                                                     | Zatrzymanie akcji serca                                                                                 | Niewydolność sercowo-naczyniowa<br>Niewydolność serca                                                                         |                              |
| Zaburzenia naczyniowe                                                | Krwotok                                                                                                 | Nadciśnienie tętnicze                                                                                                         |                              |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia       | Zapalenie pęcherzyków płucnych                                                                          | Idiopatyczne zapalenie płuc<br>Krwotok płucny<br>Obrzęk płuc<br>Krwawienia z nosa<br>Niedotlenienie<br>Zatrzymanie oddychania | Tętnicze nadciśnienie płucne |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                           | Nudności<br>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej<br>Wymioty<br>Biegunka<br>Ból brzucha                  | Zapalenie jelit<br>Niedrożność jelit                                                                                          |                              |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                 | Choroba zarostowa żył wątrobowych                                                                       | Niewydolność wątroby                                                                                                          |                              |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Bardzo często                                                                                                                                                                                                                                  | Często                                                                                                        | Częstość nieznana                                                                                           |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Wysypka<br>Rumień<br>Łuszczenie się skóry<br>Zaburzenia pigmentacji                                                                                                                                                                            |                                                                                                               | Ciężkie, toksyczne reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka |
| Zaburzenie mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Zahamowanie wzrostu                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                               |                                                                                                             |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Zaburzenia pęcherza moczowego                                                                                                                                                                                                                  | Niewydolność nerek<br>Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego                                                 |                                                                                                             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Gorączka<br>Zapalenie błon śluzowych<br>Ból<br>Niewydolność wielonarządowa                                                                                                                                                                     |                                                                                                               |                                                                                                             |
| Badania diagnostyczne                             | Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi<br>Zwiększenie aktywności aminotransferaz<br>Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | Zwiększenie stężenia mocznika we krwi<br>Zaburzenia elektrolitowe we krwi<br>Wydłużenie czasu protrombinowego |                                                                                                             |

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

faks: +48 22 49-21-309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma doświadczenia związanego z przedawkowaniem tiotepy. Najważniejsze działania niepożądane spodziewane w przypadku przedawkowania to ablacja szpiku kostnego i pancytopenia.

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie tiotepy.

Należy ściśle monitorować stan hematologiczny i zastosować skuteczne środki podtrzymujące w zależności od wskazań leczniczych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, kod ATC: L01AC01

#### Mechanizm działania

Tiotepa jest wieloczynnym środkiem cytotoksycznym związanym pod względem chemicznym i farmakologicznym z iperytem azotowym. Uważa się, że działanie radiomimetyczne tiotepy występuje poprzez uwolnienie rodników imin etylenowych, w wyniku czego, podobnie jak w przypadku radioterapii, dochodzi do rozerwania wiązań DNA np. poprzez alkilację guaniny w pozycji N-7, rozerwanie wiązania pomiędzy podstawą purynową i cukrem i uwolnienie alkilowanej guaniny.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie kondycjonujące musi prowadzić do zmniejszenia liczby komórek nowotworowych i w idealnym przypadku do eradykacji choroby. Tiotepa doprowadza do ablacji szpiku, ponieważ jej toksyczność ograniczająca dawkę umożliwia istotne zwiększanie dawki podczas infuzji autologicznych komórek macierzystych układu krwiotwórczego. W allogenicznym HPCT, leczenie kondycjonujące musi doprowadzić do immunosupresji i ablacji szpiku w stopniu wystarczającym do uniknięcia odrzucenia przeszczepu przez gospodarza. Z powodu silnych właściwości mieloablacyjnych, tiotepa zwiększa immunosupresję i ablację szpiku kostnego biorcy i w ten sposób umacnia przeszczep; kompensuje to utratę efektu przeszczep przeciwko białaczce (GvL) związanego z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). Jako środek alkilujący tiotepa wywołuje największe zahamowanie wzrostu komórek guza *in vitro* przy najmniejszym zwiększeniu stężenia produktu leczniczego. Z powodu braku toksyczności pozaszpikowej pomimo zwiększenia dawki powyżej dawki mielotoksycznej, tiotepę stosuje się od dziesięcioleci w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi przed autologicznym i allogenicznym HPCT.

Podsumowano wyniki opublikowanych badań klinicznych, potwierdzające skuteczność tiotepy:

#### *AUTOLOGICZNY HPCT*

##### Choroby układu krwiotwórczego

*Przeszczep:* Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.

*Przeżycie wolne od choroby (DFS):* Wynosi 43% po pięciu latach, co potwierdza, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HPCT stanowią skuteczną strategię leczenia u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

*Nawrót choroby:* We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano 60% lub mniejszy odsetek nawrotów po ponad roku, co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności. W niektórych ocenionych schematach leczenia kondycjonującego obserwowano także mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po pięciu latach.

*Ogólne przeżycie (OS):* Ogólne przeżycie wyniosło od 29% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 22 do 63 miesięcy.

*Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM):* Wykazano wartości RRM w zakresie 2,5%–29%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 21% po roku, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

##### Guzy lite

*Przeszczep:* Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.

*Przeżycie wolne od choroby (DFS):* Odsetki zgłaszane w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z guzami litymi.

*Nawrót choroby:* We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę, wykazano mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po ponad roku, co jest uznawane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności leku. W niektórych przypadkach wykazano 35% i 45% wskaźniki nawrotu, odpowiednio po 5 i 6 latach.

*Ogólne przeżycie:* Ogólne przeżycie wyniosło od 30% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 11,7 do 87 miesięcy.

*Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM):* Wartości RRM wyniosły od 0% do 2%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 7,4%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z guzami litymi.

## **ALLOGENICZNY HPCT**

### *Choroby układu krwiotwórczego*

*Przeszczep:* Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego (92–100%) i uznano, że doszło do nich w spodziewanym czasie. Zatem można uznać, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę prowadzą do ablacji szpiku kostnego.

*GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi):* we wszystkich ocenionych schematach leczenia kondycjonującego odsetki występowania ostrej GVHD w stopniu III-IV były niskie (od 4% do 24%).

*Przeżycie wolne od choroby (DFS):* Odsetki zgłaszane po okresie obserwacji dłuższym niż 1 rok i trwającym do 5 lat potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po allogenicznych HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

*Nawrót choroby:* We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę wykazano niższy niż 40% odsetek nawrotów (co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności). W niektórych przypadkach wykazano niższe niż 40% wskaźniki nawrotu również po 5 i po 10 latach.

*Ogólne przeżycie:* Ogólne przeżycie mieściło się w zakresie od 31% do 81% w okresie obserwacji trwającym od 7,3 do 120 miesięcy.

*Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM):* Wykazano niskie wartości, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w allogenicznych HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

## **Dzieci i młodzież**

### **AUTOLOGICZNY HPCT**

#### *Guzy lite*

*Przeszczep:* Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.

*Przeżycie wolne od choroby (DFS):* DFS mieściło się w zakresie od 46% do 70% w okresie obserwacji trwającym od 36 do 57 miesięcy. Biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu guzów litych wysokiego ryzyka, wyniki DFS potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z guzami litymi.

*Nawrót choroby:* We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 33% do 57% po 12–57 miesiącach. Biorąc pod uwagę,

że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu nawrotu choroby lub źle rokujących guzów litych, wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.

*Ogólne przeżycie (OS):* Ogólne przeżycie wyniosło od 17% do 84% w okresie obserwacji od 12,3 do 99,6 miesiąca.

*Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM):* Wartości RRM wyniosły od 0% do 26,7%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 18%, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznych HPCT u dzieci i młodzieży z guzami litymi.

## **ALLOGENICZNY HPCT**

### Choroby układu krwiotwórczego

*Przeszczep:* Przeszczepy wykonano we wszystkich ocenianych schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę ze skutecznością sięgającą 96%–100%. Poprawa hematologiczna wystąpiła w oczekiwanym czasie.

*Przeżycie wolne od choroby (DFS):* Wykazano 40%–75% DFS w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok. Wyniki DSF potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po allogenicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.

*Nawrót choroby:* We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 15% do 44%. Wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę we wszystkich chorobach układu krwiotwórczego.

*Ogólne przeżycie (OS):* Ogólne przeżycie wyniosło od 50% do 100% w okresie obserwacji od 9,4 do 121 miesięcy.

*Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM):* Wartości RRM wyniosły od 0% do 2,5%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 30%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w allogenicznych HPCT u dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wchłanianie tiotepy z przewodu pokarmowego jest niepewne: niestała kwasowość wyklucza doustne podawanie tiotepy.

### Dystrybucja

Tiotepa jest substancją o wysokiej lipofilności. Po podaniu dożylnym, stężenia substancji czynnej w osoczu odpowiadają modelowi dwukompartimentowemu z fazą szybkiej dystrybucji. Objętość dystrybucji tiotepy jest duża i wynosi od 40,8 L/m<sup>2</sup> do 75 L/m<sup>2</sup>, co oznacza dystrybucję w całkowitej ilości wody w organizmie. Wydaje się, że objętość dystrybucji tiotepy jest niezależna od podanej dawki. Frakcja niezwiązana z białkami osocza wynosi 70–90%; wykryto nieistotne wiązanie tiotepy z gamaglobulinami i minimalne wiązanie z albuminami (10–30%).

Po podaniu dożylnym, ekspozycja OUN na produkt leczniczy jest prawie taka sama jak ta uzyskana w osoczu; średni stosunek wartości AUC w OUN do wartości AUC w osoczu dla tiotepy wynosi 0,93. Stężenia TEPA, pierwszego wykrytego aktywnego metabolitu tiotepy, w OUN i osoczu przewyższają stężenia składnika macierzystego.

### Metabolizm

Tiotepa ulega szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi w wątrobie, a jej metabolity wykryto w moczu w ciągu 1 godziny po infuzji. Te metabolity to czynne środki alkilujące, ale znaczenie, jakie odgrywają w aktywności przeciwnowotworowej tiotepy, jest nadal niewyjaśnione. Tiotepa ulega desulfuryzacji oksydacyjnej w układzie enzymatycznym cytochromu P450 CYP2B i CYP3A do głównego czynnego metabolitu – TEPA (trietylenofosforamid). Ogólna ilość wydalonej tiotepy i jej wykrytych metabolitów wynosi 54–100% całkowitej aktywności alkilującej, co świadczy o obecności innych metabolitów alkilujących. Podczas konwersji koniugatów GSH do koniugatów N-acetylocysteiny wytwarzane są GSH, cysteinyloglicyna i koniugaty cysteiny. Metabolity te nie są wykrywane w moczu i, jeśli są wytwarzane, są prawdopodobnie wydalone z żółcią lub jako metabolity pośrednie szybko przekształcane do kompleksu tiotepa-kwas merkapturanowy.

### Eliminacja

Całkowity klirens tiotepy wynosi od 11,4 do 23,2 L/h/m<sup>2</sup>. Okres półtrwania wynosi od 1,5 do 4,1 godziny. Wszystkie wykryte metabolity: TEPA, monochlorotepa i tiotepa-kwas merkapturanowy są wydalone z moczem. Wydalanie tiotepy i TEPA z moczem jest niemal całkowicie zakończone odpowiednio po 6 i 8 godzinach. Średnie odzyskiwanie tiotepy i jej metabolitów z moczu wynosi 0,5% dla niezmienionego produktu leczniczego i monochlorotepa i 11% dla TEPA i kompleksu tiotepa-kwas merkapturanowy.

### Liniowość lub nielineowość

Nie potwierdzono jednoznacznie nasycenia mechanizmów klirensu metabolicznego w przypadku dużych dawek tiotepy.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

Wydaje się, że farmakokinetyka dużych dawek tiotepy u dzieci w wieku od 2 do 12 lat nie różni się od farmakokinetyki u dzieci otrzymujących 75 mg/m<sup>2</sup> pc. lub u dorosłych otrzymujących podobne dawki leku.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności nerek na eliminację tiotepy.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności wątroby na metabolizm i eliminację tiotepy.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnym. Wykazano genotoksyczność tiotepy *in vitro* i *in vivo* i działanie rakotwórcze u myszy i szczurów. Wykazano szkodliwy wpływ tiotepy na rozrodczość i spermatogenezę u samców myszy oraz na czynność jajników u samic myszy. Tiotepa powodowała powstawanie wad rozwojowych u myszy i szczurów i obumieranie płodów u królików. Działania te obserwowano w dawkach mniejszych niż stosowane u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu węglan

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Tiotepa jest niestabilna w środowisku kwaśnym.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

Thiotepa Fresenius Kabi, 15 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
15 miesięcy

Thiotepa Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
24 miesiące

#### Po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego przez 8 godzin po rekonstytucji podczas przechowywania w temperaturze 2°C–8°C.

#### Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego przez 24 godziny po rozcieńczeniu podczas przechowywania w temperaturze 2°C–8°C i przez 4 godziny podczas przechowywania w 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### Nieotwarta fiolka

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C–8°C).  
Nie zamrażać.

#### Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Thiotepa Fresenius Kabi, 15 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
Fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności 6 ml z korkiem z gumy chlorobutyłowej z zielonym aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”.  
Wielkość opakowania: 1 fiolka.

Thiotepa Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
Fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności 10 ml z korkiem z gumy chlorobutyłowej z niebieskim aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”.  
Wielkość opakowania: 1 fiolka.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Przygotowanie produktu leczniczego Thiotepa Fresenius Kabi

Należy stosować się do procedur właściwego przygotowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Wszelkie procedury przenoszenia wymagają ścisłego przestrzegania zasad aseptyki, szczególnie zalecane jest używanie boksu z laminarnym przepływem powietrza i wyciągiem. Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, należy zachować ostrożność podczas podawania i przygotowywania roztworu tiotepy, aby uniknąć przypadkowego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi. Przypadkowy kontakt z tiotepą może wywołać reakcje miejscowe. Podczas

przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się stosowanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie obmyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody.

#### Rekonstytucja

Thiotepa Fresenius Kabi, 15 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Thiotepa Fresenius Kabi należy rozpuścić w 1,5 mL jałowej wody do wstrzykiwań.

Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę, należy pobrać 1,5 mL jałowej wody do wstrzykiwań z zachowaniem zasad aseptyki.

Thiotepa Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Thiotepa Fresenius Kabi należy rozpuścić w 10 mL jałowej wody do wstrzykiwań.

Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę, należy pobrać 10 mL jałowej wody do wstrzykiwań z zachowaniem zasad aseptyki.

Wstrzyknąć zawartość strzykawki do fiolki przez gumowy korek.

Usunąć strzykawkę i igłę i wymieszać, wielokrotnie obracając.

Stosować jedynie bezbarwne roztwory bez jakichkolwiek cząstek stałych. Rekonstruowany roztwór może czasami wykazywać opalescencję; takie roztwory nadal mogą być podawane.

#### Dalsze rozcieńczanie w worku do infuzji

Przygotowany roztwór jest hipotoniczny i przed podaniem musi być dalej rozcieńczony w 500 mL roztworu do wstrzykiwań, zawierającego sodu chlorek o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) (1000 mL, jeśli dawka jest większa niż 500 mg) lub w odpowiedniej objętości roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) tak, aby otrzymać roztwór tiotepy o końcowym stężeniu między 0,5 a 1 mg/mL.

#### Sposób podawania

Przed podaniem, roztwór do infuzji należy skontrolować wzrokowo pod kątem występowania cząstek stałych. Roztwory zawierające osad należy usunąć.

Przed każdą infuzją i po zakończonej infuzji założony cewnik należy przepłukać 5 mL 0,9% roztworu sodu chlorku (9 mg/mL) do wstrzykiwań.

Roztwór do infuzji musi być podawany pacjentom za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr 0,2 µm. Filtrowanie nie ma wpływu na siłę działania roztworu.

#### Usuwanie

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 134  
02-305 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**