

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thiotepa Abcur 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Thiotepa Abcur 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Thiotepa Abcur 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta sisältää 15 mg tiotepaa.

Kun kuiva-aine on sekoitettu käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).

Thiotepa Abcur 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta sisältää 100 mg tiotepaa.

Kun kuiva-aine on sekoitettu käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
Valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Thiotepa Abcurin käyttöaiheita yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa käytettynä ovat

- kokekehosädetyksen kanssa tai ilman sitä allogeenista tai autologista hematopoiieettista kantasolusiirtoa (HPCT) edeltävänä valmisteluhoitona aikuisten ja lasten verisairauksien hoidossa;
- kun suuriannoksinen kemoterapia ja HPCT-hoito ovat tarkoituksenmukaisia aikuisten ja lasten kiinteiden kasvainten hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Thiotepa Abcur on annettava hematopoiieettista kantasolusiirtoa edeltävään valmisteluhoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Thiotepa Abcura käytetään erisuuruksina annoksina yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen HPCT-hoitoa potilailla, joilla on jokin verisairaus tai kiinteitä kasvaimia.

Thiotepa Abcurin annostus aikuisilla ja pediatriassa potilailla määritetään HPCT:n tyyppin (autologinen vai allogeeninen) ja sairauden mukaan.

Aikuiset

AUTOLOGINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m²/päivä (3,38 mg/kg/päivä)

300 mg:aan/m²/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4

peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m^2 ($24,32 \text{ mg/kg}$).

LYMFOOMA

Suositusannos vaihtelee $125 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$ ($3,38 \text{ mg/kg/päivä}$) $300 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$ ($8,10 \text{ mg/kg/päivä}$) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m^2 ($24,32 \text{ mg/kg}$).

KESKUSHERMOSTOLYMFOOMA

Suositusannos on $185 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ (5 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m^2 (10 mg/kg).

MULTIPPELIMYELOOMA

Suositusannos vaihtelee $150 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$ ($4,05 \text{ mg/kg/päivä}$) $250 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$ ($6,76 \text{ mg/kg/päivä}$) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m^2 ($20,27 \text{ mg/kg}$).

Kiinteät kasvaimet

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee $120 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$ ($3,24 \text{ mg/kg/päivä}$) $250 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$ ($6,76 \text{ mg/kg/päivä}$) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusion, joka annetaan 2–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m^2 ($21,62 \text{ mg/kg}$).

RINTASYÖPÄ

Suositusannos vaihtelee $120 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$ ($3,24 \text{ mg/kg/päivä}$) $250 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$ ($6,76 \text{ mg/kg/päivä}$) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 3–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m^2 ($21,62 \text{ mg/kg}$).

KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee $125 \text{ mg:sta/m}^2/\text{päivä}$ ($3,38 \text{ mg/kg/päivä}$) $250 \text{ mg:aan/m}^2/\text{päivä}$ ($6,76 \text{ mg/kg/päivä}$) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusion, joka annetaan 3–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m^2 ($20,27 \text{ mg/kg}$).

MUNASARJASYÖPÄ

Suositusannos on $250 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ ($6,76 \text{ mg/kg/päivä}$) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 500 mg/m^2 ($13,51 \text{ mg/kg}$).

ITUSOLUKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m²/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m² (20,27 mg/kg).

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 185 mg:sta/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m²/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m² (15 mg/kg).

LYMFOOMA

Suositusannos lymfooman hoidossa on 370 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

MULTIPPELIMYELOOMA

Suositusannos on 185 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä kertainfuusiona ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 185 mg/m² (5 mg/kg).

LEUKEMIA

Suositusannos vaihtelee 185 mg:sta/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m²/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–2 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m² (15 mg/kg).

TALASSEMIA

Suositusannos on 370 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia lääkevalmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. Koska tiotepa ja sen metaboliitit erittyvät heikosti virtsan kautta, annoksen muuttamista ei suositella potilaille, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämän potilasryhmän hoidossa on joka tapauksessa noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tiotepaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska tiotepa metaboloituu pääasiassa maksan kautta, tiotepan käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintakyvyn tiedetään heikentyneen. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan

vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Annoksen muuttamista ei suositella maksa-arvojen hetkellisten muutosten vuoksi (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Tiotepan käyttöä iäkkäillä potilailla ei ole tutkittu erikseen. Kliinisissä tutkimuksissa tietty määrä yli 65-vuotiaita potilaita sai kuitenkin saman kumulatiivisen annoksen kuin muutkin potilaat. Annoksen muuttamista ei pidetty tarpeellisena.

Pediatriset potilaat

AUTOLOGINEN HPCT

Kiinteät kasvaimet

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 150 mg:sta/m²/päivä (6 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m²/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan 2–3 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m² (42 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 250 mg:sta/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m²/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m² (42 mg/kg).

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m² (15 mg/kg).

LEUKEMIA

Suositusannos on 250 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen peenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

TALASSEMIA

Suositusannos vaihtelee 200 mg:sta/m²/päivä (8 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

HOITOON VASTAAMATON SYTOPENIA

Suositusannos on 125 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m² (15 mg/kg).

PERINNÖLLISET SAIRAUDET

Suositusannos on 125 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei

saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

SIRPPISOLUANEMIA

Suositusannos on 250 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

Antotapa

Thiotepa Abcur-lääkevalmistetta saa antaa vain hoitoalan ammattilainen 2–4 tuntia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatettrin kautta.

Thiotepa Abcur 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen Thiotepa Abcur-injektiopullo on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Thiotepa Abcur 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen Thiotepa Abcur-injektiopullo on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Laimennettava 500 ml:lla 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta ennen lääkkeen antoa (1 000 ml:lla, jos annos on suurempi kuin 500 mg). Jos lapsipotilaiden annos ei ylitä 250 mg:aa, 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta voidaan käyttää sopiva määrä, jotta Thiotepa Abcurin lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen tekemisestä käyttövalmiiksi ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä heti huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä (katso kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Keltakuumerokotteen sekä eläviä viruksia ja bakteereita sisältävien rokotteiden antaminen samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suosittelujen annosten ja antokertojen mukaiseen tiotepa-hoitoon liittyy voimakas luuytimen toiminnan heikkeneminen, jota ilmenee kaikilla potilailla. Vaikeaa jyväsoluniukuutta, verihütaleteniukuutta, anemioita tai näiden yhdistelmiä voi kehittyä. Sen vuoksi hoidon aikana ja siihen saakka, kunnes potilas on parantunut, on seurattava säännöllisesti täydellistä verenkuvaa, mukaan lukien valkosolujen erittely ja verihütaletepitoisuus. Potilaille on annettava tukihoidoksi verihütaletia ja punasoluja sekä käytettävä kasvutekijöitä, kuten granulosityttikasvutekijää (G-CSF), mikäli se on lääketieteellisesti aiheenmukaista. Päivittäisiä valkosolu- ja verihütaletekokeita suositellaan tiotepa-hoidon aikana sekä solusiirron jälkeen vähintään 30 päivän ajan.

Infektiolääkkeiden (bakteeri-, sieni- tai viruslääkkeiden) käyttöä ehkäisevästi tai empiirisesti on harkittava infektioiden estämiseksi ja hoitamiseksi neutropenisen vaiheen ajan.

Tiotepaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska tiotepa metaboloituu pääasiassa maksan kautta, tiotepan käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintakyvyn tiedetään heikentyneen. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Näiden potilaiden hoidon aikana suositellaan seerumin transaminaasin, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin seurantaa säännöllisesti solusiirron jälkeen, jotta hepatotoksisuus havaittaisiin mahdollisimman varhain.

Aikaisemmin sädehoitoa, vähintään kolme hoitjaksoa kemoterapiaa tai jo yhden kantasolusiirron saaneilla potilailla voi olla suurempi riski saada maksan veno-okklusiivinen tauti (ks. kohta 4.8).

Hoidettaessa potilaita, joilla on sydänsairauksia, on noudatettava varovaisuutta, ja tiotepaa saavien potilaiden sydämen toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Hoidettaessa potilaita, joilla on munuaissairauksia, on noudatettava varovaisuutta, ja tiotepaa saavien potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Tiotepa saattaa aiheuttaa keuhkotoksisuutta, joka voi lisätä muiden soluille myrkyllisten valmisteiden (busulfaanin, fludarabiinin ja syklofosfamidin) aiheuttamia vaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Aikaisempi aivojen sädetys tai kallon ja selkärangan sädetys saattaa aiheuttaa vaikeita toksisia reaktioita (esimerkiksi aivosairauksia).

Tiotepa on ihmisille tunnetusti syöpää aiheuttava aine, ja siihen liittyvä kohonnut riski saada sekundaarisyyöpä on selvitettävä potilaalle.

Eläviä heikennettyjä viruksia (paitsi keltakuumerokotteet), fenytoiinia ja fosfenytoinia sisältävien rokotteiden antamista tiotepa-hoidon aikana ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molempia lääkevalmisteita käytetään saman valmisteluhoidon aikana. Thiotepa Abcur on annettava syklofosfamidi-infusion jälkeen (ks. kohta 4.5).

Tiotepan ja CYP2B6:n tai CYP3A4:n samanaikaisen käytön aikana potilaat on pidettävä huolellisessa kliinisessä seurannassa (ks. kohta 4.5).

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää sekä miehen että naisen hedelmällisyyttä. Miespotilaiden olisi harkittava siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista, eivätkä he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisesti tiotepaan liittyvät yhteisvaikutukset

Immuunivastetta heikentäviä kemoterapia-aineita saavalle potilaalle ei saa antaa eläviä viruksia ja bakteereita sisältäviä rokotteita. Potilaan saa rokottaa aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.

Tiotepa vaikuttaa metaboloituvan CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymien kautta. Samanaikainen CYP2B6-estäjien (esimerkiksi klopidoogreelin ja tiklopidiinin) tai CYP3A4-estäjien (esimerkiksi atsoli-ryhmän sienilääkkeiden, makrolidien kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja proteaasinäestäjien) käyttö saattaa suurentaa tiotepan plasmapitoisuutta sekä mahdollisesti heikentää aktiivisen TEPA-metaboliitin pitoisuuksia. Sytokromi P450:n indusorien (kuten rifampisiinin, karbamatsopiinin, fenobarbitaalin) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa tiotepan metaboliaa, mikä

suurentaa plasmapitoisuuksia aktiivisen metaboliitin osalta. Sen vuoksi tiotepaa ja näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavia potilaita on pidettävä huolellisessa kliinisessä seurannassa.

Tiotepa on CYP2B6-entsyymien heikko estäjä, joten se saattaa suurentaa CYP2B6-entsyymien kautta metaboloituvien aineiden plasmapitoisuuksia. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi ifosfamidi, tamoksifeeni, bupropioni, efavirensi ja syklofosfamidi. CYP2B6 katalysoi syklofosfamidin metabolista muuttumista sen aktiiviseen muotoon eli 4-hydroksisyklofosfamidiksi (4-OHCP). Tiotepan samanaikainen käyttö voi siksi heikentää aktiivisen 4-OHCP:n pitoisuuksia. Sen vuoksi tiotepaa ja näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavat potilaat vaativat huolellista kliinistä seuranta.

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

Keltakuumerokotus: rokotteesta johtuvan yleisen, kuolemaan johtavan sairauden riski.

Immuunivastetta heikentäviä kemoterapia-aineita saavalle potilaalle ei yleensä saa antaa eläviä viruksia ja bakteereita sisältäviä rokotteita. Potilaan saa rokottaa aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoidon päätyttyä.

Lääkevalmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet (paitsi keltakuumerokote): systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riski. Riski on erityisen suuri niillä potilailla, joiden immuunivaste on jo heikentynyt perussairauden vuoksi.

Aina kun mahdollista (poliomyeliitti), on käytettävä inaktivoituja viruksia sisältävää rokotetta.

Fenytoiini: kouristusten pahenemisen riski, joka johtuu siitä, että fenytoiinin imeytyminen ruoansulatuskanavassa heikkenee soluille myrkyllisen lääkevalmisteiden vuoksi, tai toksisuuden voimistuminen riski ja soluille myrkyllisen lääkevalmisteiden tehokkuuden heikentyminen, joka johtuu fenytoiinin aiheuttamasta lisääntyneestä metaboloitumisesta maksassa.

Huomioitavaa samanaikaisen käytön osalta

Siklosporiini, takrolimuusi: voimistavat immuunivasteen heikentymistä, lymfoproliferaation riski.

Alkyloivat kemoterapia-aineet, mukaan luettuna tiotepa, estävät plasman pseudokoliiniesteraasia 35–70 prosenttia. Suksinyylkoliinin vaikutus voi pidentyä 5–15 minuuttia.

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molempia lääkevalmisteita käytetään saman valmisteluhoiton aikana. Thiotepa Abcur on annettava syklofosfamidi-infuusion jälkeen.

Tiotepan ja muiden luuytimen toimintaa heikentävien tai luuytimelle myrkyllisten lääkevalmisteiden (esimerkiksi syklofosfamidin, melfalaanin, busulfaanin, fludarabiinin tai treosulfaanin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hematologisten haittavaikutusten riskiä, mikä johtuu näiden lääkevalmisteiden osittain päällekkäisistä toksisuusprofiileista.

Kaikkia soluille myrkyllisiä lääkevalmisteita koskevat yhteisvaikutukset

Pahanlaatuisuuteen liittyvän verisuonitukosriskin kohoamisen vuoksi veren hyytymistä ehkäisevän lääkityksen käyttö on yleistä. Koska yksilöiden välinen vaihtelu pahanlaatuisuuden aikaisessa hyytymisessä on suurta ja koska suun kautta otettavien, veren hyytymistä estävien lääkkeiden ja syövän hoitoon käytettyjen kemoterapia-aineiden välillä on yhteisvaikutuksia, INR-seurantavälejä (International Normalised Ratio) on lyhennettävä, mikäli potilaalle päätetään antaa suun kautta otettavia veren hyytymistä estäviä lääkkeitä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imeytys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana, ja ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti. Miesten ei pidä siittää lasta hoidon aikana eikä vuoteen lääkityksen päättymisestä (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Tiotepan käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja. Prekliinisissä tutkimuksissa tiotepan, kuten useimpien alkyloivien aineiden, on osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta sekä epämuodostumia (katso kohta 5.3). Sen vuoksi raskaus on vasta-aihe tiotepan käytölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tiotepa ihmisen rintamaitoon. Tiotepan farmakologisten ominaisuuksien vuoksi ja koska se on mahdollisesti myrkyllistä vastasyntyneille/imeväisille, rintaruokinta on vasta-aiheista tiotepa-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää sekä miehen että naisen hedelmällisyyttä. Miesten pitää harkita siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ja naisten pitää harkita alkioiden, munasolujen tai munasarjakudoksen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Thiotepa Abcurla on vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Todennäköisesti tiotepan tietyt haittavaikutukset, kuten huimaus, päänsärky ja näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tiotepan turvallisuutta on tutkittu tarkastelemalla kliinistä tutkimuksista julkaistussa aineistossa ilmoitettuja haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa yhteensä 6 588 aikuista potilasta ja 902 lapsipotilasta sai tiotepaa valmisteluhoitona ennen hematopoieettista kantasolusiirtoa.

Verta muodostavaan järjestelmään, maksaan ja hengityselimiin liittyvien vakavien toksisuusvaikutusten katsottiin olevan valmisteluhoidon ja solusiirron odotuksenmukaisia seurauksia. Näitä ovat infektiot ja käänteishyljintäsairaus (GVHD), jotka olivat pääasiallisia sairastuvuuden ja kuolleisuuden syitä (vaikkakaan eivät suoraan niihin liittyviä) etenkin allogeenisen HPCT-hoidon osalta.

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset erilaisista valmisteluhoidoista, joissa on käytetty tiotepaa, ovat seuraavat: infektiot, sytopenia, akuutti ja krooninen käänteishyljintäsairaus, ruuansulatuselimistön häiriöt, hemorraginen virtsarakkotulehdus ja limakalvotulehdus.

Leukoencefalopatia

Leukoencefalopatiatapauksia on havaittu tiotepa-hoidon jälkeen aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, joilla on ollut useita aikaisempia kemoterapiahoitoja, metotreksaatti ja sädehoito mukaan lukien. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan.

Haittavaikutusten luettelo

Aikuiset

Ne haittavaikutukset, joita aikuisista potilaista on ilmoitettu yksittäistä tapausta enemmän ja jotka mahdollisesti liittyvät tiotepaa sisältäneeseen valmisteluhoitoon, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Kohonnut infektioalttius Sepsis		Toksinen sokkioireyhtymä	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hoitoon liittyvä toissijainen syöpä		
Veri ja imukudos	Valkosolujen niukkuus Verihiutale-niukkuus Kuumeinen neutropenia Anemia Aplastinen anemia Jyväsolujen niukkuus			
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteishyljintä-sairaus Krooninen käänteishyljintä-sairaus	Yliherkkyys		
Umpieritys		Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Heikentynyt ruokahalu Hyperglykemia			
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus Mielen tilan muutokset	Ahdistuneisuus	Sekavuustila Hermostuneisuus Aistiharhat Levottomuus	

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tunte maton
Hermosto	Heitehuimaus Päänsärky Sumentunut näkö Aivosairaus Kouristuskohtaukset Tuntoharhat	Kallonsisäinen valtimonpullistuma Ekstrapyramidaaliset oireet Kognitiiviset häiriöt Aivoverenvuoto		Leukoencefalopatia
Silmät	Sidekalvotulehdus	Kaihi		
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen Ototoksisuus Tinnitus			
Sydän	Rytmihäiriöt	Takykardia Sydänkohtaus	Sydänlihassairaus Sydänlihastulehdus	
Verisuonisto	Lymfedeema Kohonnut verenpaine	Verenvuoto, veritulppa		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Itsesyntyinen keuhkokuume- oireyhtymä Nenäverenvuoto	Keuhkopöhö Yskä Keuhkotulehdus	Hypoksia	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Ruokatorvitulehdus Oksentelu Ripuli Dyspepsia Vatsakipu Suolitulehdus Koliitti	Ummetus Mahalaukun tai suolen puhkeama Suolentukkeuma	Mahalaukun tai suolen haavauma	
Maksa ja sappi	Maksalaskimon tukos Maksan suurentuma Keltatauti			
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Kutina Kaljuuntuminen	Eryteema	Pigmenttihäiriöt Erythroderminen psoriaasi	Vaikeat toksiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Lihaskipu Nivelkipu			

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tunte maton
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa	Kivulias virtsaaminen Vähävirtsaisuus Munuaisten toimintahäiriöt Virtsarakkotulehdus Verivirtsaisuus		
Sukupuolielimet ja rinnat	Siittiökato Kuukautisten puuttuminen Emätinverenvuoto	Vaihdevuosi oireet Naisen hedelmättömyys Miehen hedelmättömyys		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Heikkous Vilunväristykset Yleistynyt turvotus Injektiopaikan tulehdus Injektiopaikan kipu Limakalvotulehdus	Monien elinten toimintahäiriöt Kipu		
Tutkimukset	Painonnousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Transaminaasiarvojen nousu Veren amylaasipitoisuuden nousu	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Veren ureapitoisuuden nousu Gammaglutamyylitransferraasipitoisuuden nousu Veren alkalisenfosfaatin pitoisuuden nousu Aspartaattiaminotransferraasin pitoisuuden nousu		

Pediatriset potilaat

Ne haittavaikutukset, joita pediatrisista potilaista on ilmoitettu yksittäistä tapausta enemmän ja jotka mahdollisesti liittyvät tiotepaa sisältäneeseen valmisteluhoitoon, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tunte maton
Infektiot	Kohonnut infektioalttius Sepsis	Trombosytopeeninen purppura	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hoitoon liittyvä toissijainen syöpä	
Veri ja imukudos	Verihiutale-niukkuus Kuumainen neutropenia Anemia Aplastinen anemia Jyvässolujen niukkuus		
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteislylöntä- sairaus Krooninen käänteislylöntä- sairaus		
Umpieritys	Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta Hypogonadismi Kilpirauhasen vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt	Mielentilan muutokset	Sairaudesta johtuvat mielenterveyden häiriöt	
Hermosto	Päänsärky Aivosairaus Kouristuskohtauk- set Aivoverenvuoto Muistin huononeminen Lievä halvaus	Ataksia	Leukoencefalopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen		
Sydän	Sydänpysähdys	Sydän- ja verenkiertoelimistön vajaatoiminta Sydänkohtaus	
Verisuonisto	Verenvuoto	Kohonnut verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkotulehdus	Itsesyntyinen keuhkokuumeoire- yhtymä Keuhkoverenvuoto Keuhkopöhö Nenäverenvuoto Hypoksia Hengityspysähdys	Keuhkovaaltimoiden verenpainetauti
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Oksentelu Ripuli Vatsakipu	Suolitulehdus Suolentukkeuma	
Maksa ja sappi	Maksalaskimon tukos	Maksan toimintahäiriö	

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tunte maton
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma Ihon punoitus Ihon hilseily Pigmenttihäiriöt		Vaikeat toksiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Kasvun hidastuminen		
Munuaiset ja virtsatiet	Rakon toimintahäiriöt	Munuaisten toimintahäiriöt Virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Limakalvotulehdus Kipu Monien elinten toimintahäiriöt		
Tutkimukset	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Transaminaasipitoisuuden nousu Veren kreatiinipitoisuuden nousu Aspartaattiaminotransferaasin pitoisuuden nousu Alaniiniaminotransferaasin pitoisuuden nousu	Veren ureapitoisuuden nousu Veren epänormaali elektrolyyttipitoisuus Pidentynyt PT-aika	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tiotepan yliannostuksesta ei ole kokemusta. Vakavimmat yliannostuksesta odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat luuytimen toiminnan estyminen ja aplastinen anemia.

Tiotepalle ei ole tunnettua vastalääkettä.

Potilaan verenkuvaa on seurattava tarkkaan ja tehokkaisiin tukitoimiin on ryhdyttävä, mikäli se on lääketieteellisesti aiheenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AC01

Vaikutusmekanismi

Tiotepa on polyfunktionaalinen soluille myrkyllinen aine, joka on kemiallisesti ja farmakologisesti sukua tyypisinappikaasulle. Tiotepan radiomimeettisen toiminnan uskotaan johtuvan etyleeniimiiniradikaalien vapautumisesta, joka sädehoidon tapaan rikkoo DNA:n sidokset esimerkiksi alkyloimalla guaniinia N7-asemassa, rikkomalla puriiniemäksen ja sokerin välisen sidoksen sekä vapauttamalla alkyloitua guaniinia.

Kliininen turvallisuus ja tehokkuus

Valmisteluhoidon on vähennettävä syöpäsoluja ja ihannetapauksessa hävitettävä sairaus. Tiotepan annosta rajoittava toksinen vaikutus on luuytimen tuhoutuminen, minkä ansiosta annosta voidaan nostaa huomattavasti autologisen HPCT-infuusion yhteydessä. Allogeenisen HPCT:n osalta valmisteluhoidon on heikennettävä immuunivastetta ja estettävä luuytimen toimintaa riittävästi solusiirteen hyljinnän estämiseksi. Koska tiotepalla on voimakkaasti luuytimen toimintaa estäviä ominaisuuksia, se voimistaa solusiirteen vastaanottajan immuunivasteen heikentämistä ja luuytimen toiminnan estämistä, mikä parantaa solusiirron onnistumista. Tämä kompensoi käänteishyljintäsairauteen liittyviä siirre versus leukemia (GVL) -ilmiöitä. Koska tiotepa on alkyloiva aine, se estää kasvainsolun kasvua *in vitro* kaikkein tehokkaimmin, ja samalla lääkevalmisteen pitoisuus veressä nousee vähiten. Koska ekstramedullaarista toksisuutta ei ilmene, vaikka annosta nostettaisiinkin luuytimelle myrkyllisiä annoksia suuremmaksi, tiotepaa on käytetty jo monen vuosikymmenen ajan muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen autologista ja allogeenista HPCT-hoitoa.

Jäljempänä on yhteenveto julkaistujen kliinisten tutkimusten tuloksista, jotka tukevat tiotepan tehokkuutta:

Autologinen HPCT

Verisairaudet

Solusiirto: Sellaiset valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat osoittautuneet luuydintä tuhoaviksi.

Elin aika ilman sairautta: Arvioiduksi luvuksi viiden vuoden kuluttua on ilmoitettu 43 prosenttia, mikä vahvistaa, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien potilaiden hoidossa.

Uusiutumisen: Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoidojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 60 prosenttia tai vähemmän, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Joistakin arvioiduista valmisteluhoidoista on ilmoitettu alle 60 prosentin uusiutumislukuja viiden vuoden kuluttua.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen oli 29–87 prosenttia; seuranta-aika oli 22–63 kuukautta.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu 2,5 prosentin ja 29 prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–21 prosenttia yhden vuoden kuluttua, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on jokin verisairaus.

Kiinteät kasvaimet

Solusiirto: Sellaiset valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat osoittautuneet luuydintä tuhoaviksi.

Elin aika ilman sairautta Yli vuoden pituisilta seurantajaksoilta ilmoitetut prosenttiluvut

vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita kiinteistä kasvaimista kärsivien potilaiden hoidossa.

Uusiutumisen: Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 60 prosenttia tai vähemmän, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu 35–45 prosentin uusiutumislukuja viiden ja kuuden vuoden kuluttua.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen oli 30–87 prosenttia; seuranta-aika oli 11,7–87 kuukautta.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu nollan ja kahden prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvä kuolevuus oli 0–7,4 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on kiinteä kasvain.

Allogeeninen HPCT

Verisairaudet

Solusiirto: Siirto on onnistunut (92–100 prosenttia) kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, ja sen vaikutuksen katsottiin ilmenneen odotetussa ajassa. Tällä perusteella voidaan päätellä, että tiotepaa sisältävät valmisteluhoidot vaikuttavat luuydintä tuhoavasti.

GvHD (graft versus host disease eli käänneishyljintäsairaus): kaikissa arvioituissa valmisteluhoidoissa akuutin käänneishyljintäsairauden (asteet III–IV) esiintymisaste oli matala (4–24 prosenttia).

Elin aika ilman sairautta: Yli vuoden ja enintään viiden vuoden pituisilta seurantajaksoilta ilmoitetut prosenttiluvut vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien potilaiden hoidossa.

Uusiutumisen: Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 40 prosenttia, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu alle 40 prosentin uusiutumislukuja viiden ja kymmenen vuoden kuluttua.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen vaihteli 31 prosentista 81 prosenttiin; seuranta-aika vaihteli 7,3–120 kuukauden välillä.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: ilmoitetut luvut ovat pieniä, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden allogeenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksista kärsivillä aikuispotilailla.

Pediatriset potilaat

Autologinen HPCT

Kiinteät kasvaimet

Solusiirto: Siirto on onnistunut kaikissa ilmoitetuissa, tiotepaa sisältäneissä valmisteluhoidoissa.

Elin aika ilman sairautta: Seuranta-aika oli 36–57 kuukautta, ja sairaudesta vapaa elin aika vaihteli 46 ja 70 prosentin välillä tarkastelluissa tutkimuksissa. Ottaen huomioon, että kaikilla hoidetuilla potilailla oli erittäin huonoennusteinen kiinteä kasvain, sairaudesta vapaan elinajan tulokset vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita kiinteistä kasvaimista kärsivien lapsipotilaiden hoidossa.

Uusiutuminen: Kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, joissa käytettiin tiotepaa, uusiutumisluvut 12–57 kuukauden ajalta olivat 33–57 prosenttia. Ottaen huomioon, että kaikilla potilailla tauti on joko uusiutunut tai kiinteiden kasvainten ennuste on huono, nämä luvut tukevat tiotepaa sisältävien valmisteluhoitojen tehokkuutta.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen vaihteli 17 prosentista 84 prosenttiin; seuranta-aika vaihteli 12,3–99,6 kuukauden välillä.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu nollan ja 26,7 prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–18 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta lapsipotilailla, joilla on kiinteä kasvain.

Allogeeninen HPCT

Verisairaudet

Solusiirto: Siirto on onnistunut kaikissa ilmoitetuissa tiotepaa sisältäneissä valmisteluhoidoissa; onnistumisaste on ollut 96–100 prosenttia. Hematologinen toipuminen on tapahtunut odotetussa ajassa.

Elin aika ilman sairautta: Yli vuoden kestäneeltä seurantajaksolta on ilmoitettu 40–75 prosentin lukuja. Sairaudesta vapaan elinajan tulokset vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien lapsipotilaiden hoidossa.

Uusiutuminen: Kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, joissa käytettiin tiotepaa, uusiutumisluvut olivat 15–44 prosenttia. Nämä tiedot tukevat tiotepaan perustuvien valmisteluhoitojen tehokkuutta kaikkien verisairauksien osalta.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen vaihteli 50–100 prosentin välillä; seuranta-aika oli 9,4–121 kuukautta.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: Hoito-ohjelmaan liittyvää kuolevuutta koskevat luvut olivat 0–2,5 prosenttia. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–30 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden allogeenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksista kärsivillä lapsipotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tiotepan imeytyminen ruoansulatuskanavasta on epäluotettavaa: happoepätasapaino estää tiotepan antamisen suun kautta.

Jakautuminen

Tiotepa on hyvin lipofiilinen yhdiste. Laskimonsisäisen antamisen jälkeen vaikuttavan aineen plasmapitoisuudet sopivat two compartment - malliin, ja jakaantumisvaihe on nopea. Tiotepan jakautumistilavuus on suuri ja sen on ilmoitettu vaihtelevan 40,8 litrasta/m² 75 litraan/m², mikä viittaa siihen, että valmiste jakautuu kehon kokonaisvesimäärään. Tiotepan näennäinen jakautumistilavuus vaikuttaa määräytyvän annetun annoksen mukaan. Plasman proteiineihin sitoutumaton fraktio on 70–90 prosenttia; tiotepan vähäistä sitoutumista gammaglobuliiniin ja minimaalista sitoutumista albumiiniin (10–30 prosenttia) on ilmoitettu. Laskimonsisäisen antamisen jälkeen lääkeaineen pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on lähes sama kuin plasmassa; AUC-keskiarvo aivo-selkäydinnesteessä plasmassa nähden tiotepan osalta on 0,93. Aivo-selkäydinnesteen ja plasman pitoisuudet TEPAn, tiotepasta ilmoitetun ensimmäisen aktiivisen metaboliitin, osalta ovat suuremmat kuin perusaineen pitoisuudet.

Biotransformaatio

Tiotepa metaboloituu nopeasti ja laajamittaisesti maksassa, ja virtsasta on löydetty metaboliitteja tunnin kuluttua infuusion jälkeen. Metaboliitit ovat aktiivisia alkyloivia aineita, mutta niiden merkitystä tiotepan kasvaimia tuhoavassa vaikutuksessa ei tunneta kovin hyvin. Tiotepasta poistetaan rikki hapettamalla sytokromi P450 (CYP2B- ja CYP3A-) -isoentsyymiperheiden kautta, jonka jälkeen se muuttuu pääasialliseksi ja aktiiviseksi metaboliitiksi nimeltä TEPA (trietyleenifosforiamidi).

Tiotepan ja sen tunnettujen metaboliittien erittymisen kokonaismäärä on 54–100 prosenttia alkyloivasta kokonaisvaikutuksesta, mikä viittaa siihen, että myös muita alkyloivia metaboliitteja on olemassa. GSH-konjugaattien muuttuessa N-asetyylikysteiinikonjugaateiksi muodostuu GSH:ta, kysteinyyliglysiiniä ja kysteiinikonjugaatteja. Näitä metaboliitteja ei löydy virtsasta, ja jos niitä muodostuu, ne erittyvät todennäköisesti sappeen, tai välimetaboliitteina ne muuttuvat nopeasti tiotepa-merkaptoraatiksi.

Eliminaatio

Tiotepan kokonaispuhdistuma vaihteli välillä 11,4–23,2 l/h/m². Eliminaation puoliintumisaika oli 1,5– 4,1 tuntia. Tunnetut metaboliitit TEPA, monoklorotepa ja tiotepa-merkaptoraatti erittyvät kaikki virtsaan. Tiotepan ja TEPA:n erittyminen virtsan kautta on lähes päättynyt kuuden ja kahdeksan tunnin kuluttua. Tiotepan ja sen metaboliittien keskimääräinen poistuminen virtsan kautta on noin 0,5 prosenttia muuttumattoman lääkevalmisteeseen ja monoklorotepan osalta ja 11 prosenttia TEPA:n ja tiotepa-merkaptoraatin osalta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suurten tiotepa-annosten metabolisten puhdistumamekanismien saturaatiosta ei ole selviä todisteita.

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Iältään 2–12-vuotiaille lapsille annettujen suurten tiotepa-annosten farmakokinetiikka ei vaikuta muuttuvan verrattuna ilmoitettuihin tietoihin lapsista, joiden saama annos on ollut 75 mg/m², tai vastaavan suuruisia annoksia saaneista aikuisista.

Munuaisten vajaatoimintaa t:

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan eliminaatioon ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoimintaa:

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan metabolismin ja eliminaatioon ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkevalmisteesta ei ole tehty tavanomaisia tutkimuksia akuutista ja toistetun annoksen toksisuudesta.

Tiotepan on osoitettu olevan genotoksinen *in vitro* ja *in vivo* sekä syöpää aiheuttava hiirillä ja rotilla.

Tiotepan on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä ja haittaavan spermatogeneesiä uroshiirillä sekä munasarjojen toimintaa naarashiirillä. Se aiheutti epämuodostumia hiirille ja rotille sekä sikiökuolemia kaneille. Nämä vaikutukset syntyivät annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisillä käytetyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Thiotepa Abcur on epävaka a happamissa olosuhteissa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
2 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 8 tunnin ajan, kun valmistetta säilytetään 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys

Laimentamisen jälkeen valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tunnin ajan, kun valmistetta säilytetään 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa, ja 4 tunnin ajan, kun valmistetta säilytetään huoneenlämmössä (20°C - 25 °C).

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa olla edellä mainittuja aikoja pidempiä, jos laimennus on tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo:

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi sekoitettu ja laimennettu lääkevalmiste:

Käyttövalmiiksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Thiotepa Abcur 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

3 ml tyyppi I lasista valmistettu kirkas injektiopullo, bromobutylikumitulppa ja alumiinisineti, sisältää 15 mg tiotepaa. Pakkauskoost: 1 injektiopullo.

Thiotepa Abcur 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

10 ml tyyppi I lasista valmistettu kirkas injektiopullo, bromobutylikumitulppa ja alumiinisineti, sisältää 100 mg tiotepaa. Pakkauskoost: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Thiotepa Abcur -valmisteen valmistus käyttöä varten

Syöpälääkkeiden käsittelyyn ja hävittämiseen liittyviä toimintaohjeita on noudatettava. Kaikessa käsittelyssä on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa ja mieluiten käytettävä pystysuoralla virtauksella varustettua laminaarivirtauskaappia.

Muiden syöpälääkkeiden tavoin myös Thiotepa Abcur-liuosten käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta valmiste ei joudu vahingossa kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa. Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa iholle, iho on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava perusteellisesti vedellä.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen Thiotepa Abcur 15 mg

Thiotepa Abcur on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml steriiliä, injektioneiteisiin käytettävää vettä.

Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä ruiskuun aseptisesti 1,5 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen Thiotepa Abcur 100 mg

Thiotepa Abcur on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä.

Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä ruiskuun aseptisesti 10 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä.

Injektoi ruiskussa oleva vesi injektiopulloon kumitulpan läpi.

Poista ruisku ja neula ja sekoita liuos käsin kääntämällä injektiopulloa useamman kerran ylösalaisin.

Vain värittömiä liuoksia, joissa ei ole hiukkasia, saa käyttää. Valmiiksi sekoitetut injektioneiteet voivat samentua, mutta niitä voidaan edelleenkin käyttää.

Jatkolaimennus infuusiopussissa

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on hypotonista, ja se pitää laimentaa ennen potilaalle antamista 500 millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektioneitettä (9 mg/ml) (1 000 millilitralla, jos annos on suurempi kuin 500 mg) tai sopivalla määrällä 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi- injektioneitettä, jotta Thiotepa Abcurin lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml.

Annostelu

Ennen annostelua Thiotepa Abcur-injektioneite tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta. Saostuneet nesteet tulee heittää pois. Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen kestopatruuna on huuhdeltava noin viidellä millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektioneitettä (9 mg/ml). Infuusioliuos suositellaan annettavaksi potilaalle käyttämällä infuusiövälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin. Suodatus ei heikennä nesteen vaikutusta.

Hävittäminen

Thiotepa Abcur-liuos on kertakäyttöistä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abcur AB
P.O. Box 1452
251 14 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

15 mg: 39869
100 mg: 39904

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTINMUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.8.2023

1. LÄKEMEDLETSNAMN

Thiotepa Abcur 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Abcur 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Thiotepa Abcur 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver innehåller 15 mg tiotepa.

Efter beredning med 1,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml lösning 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Abcur 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver innehåller 100 mg tiotepa.

Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml lösning 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thiotepa Abcur är indicerat, tillsammans med andra kemoterapeutiska läkemedel:

- med eller utan helkroppsbestrålning, som konditioneringsbehandling före allogen eller autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) till vuxna eller barn med hematologiska sjukdomar
- när högdoskemoterapi med HSCT anses vara en lämplig behandling av solida tumörer hos vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administrering av Thiotepa Abcur måste ske under övervakning av läkare med erfarenhet av konditioneringsbehandling före hematopoetisk stamcellstransplantation.

Dosering

Thiotepa Abcur administreras i olika doser i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel, till patienter med hematologiska sjukdomar eller solida tumörer före HSCT.

Doseringen för Thiotepa Abcur delas in i vuxna och barn efter typ av HSCT (autolog eller allogen) och sjukdom.

Vuxna

AUTOLOG HSCT

Hematologiska sjukdomar

Den rekommenderade dosen vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) och 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 till 4 på varandra följande dagar före autolog HSCT, beroende på kombination med andra kemoterapeutiska

läkemedel. Total maximal kumulativ dos på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) får ej överskridas under den tid som konditioneringsbehandlingen pågår.

LYMFOM

Den rekommenderade dosen varierar mellan 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) och 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 till 4 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

LYMFOM I CENTRALA NERVSYSTEMET (CNS)

Den rekommenderade dosen är 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 på varandra följande dagar före autolog HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 370 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

MULTIPELT MYELOM

Den rekommenderade dosen varierar mellan 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

Solida tumörer

Den rekommenderade dosen vid solida tumörer varierar mellan 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 2 till 5 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

BRÖSTCANCER

Den rekommenderade dosen varierar mellan 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 till 5 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

CNS-TUMÖRER

Den rekommenderade dosen varierar mellan 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 3 till 4 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ÄGGSTOCKSCANCER

Den rekommenderade dosen är 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 på varandra följande dagar före autolog HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 500 mg/m² (13,51 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

KÖNSCELLSTUMÖRER

Den rekommenderade dosen varierar mellan 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ALLOGEN HSCT

Hematologiska sjukdomar

Den rekommenderade dosen vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) till 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 1 till 3 på varandra följande dagar före allogen HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 555 mg/m² (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

LYMFOM

Den rekommenderade dosen vid lymfom är 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 370 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

MULTIPELT MYELOM

Den rekommenderade dosen är 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 185 mg/m² (5 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

LEUKEMI

Den rekommenderade dosen varierar mellan 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) och 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 1 till 2 på varandra följande dagar före allogen HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 555 mg/m² (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

TALASSEMI

Den rekommenderade dosen är 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 370 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga studier på patienter med nedsatt njurfunktion har utförts. Eftersom tiotepa och dess metaboliter utsöndras i liten grad i urinen rekommenderas inte dosjustering till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas dock (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Tiotepa har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom tiotepa huvudsakligen metaboliseras via levern måste försiktighet iaktas när tiotepa ges till patienter med nedsatt leverfunktion, särskilt vid kraftigt nedsatt funktion. Dosjustering rekommenderas inte vid övergående förändringar i levervärden (se avsnitt 4.4).

Äldre

Administreringen av tiotepa har inte studerats specifikt hos äldre patienter. I kliniska studier fick en

andel patienter från 65 år och äldre samma kumulativa dos som övriga patienter. Ingen dosjustering ansågs vara nödvändig.

Pediatrik population

AUTOLOG HSCT

Solida tumörer

Den rekommenderade dosen vid solida tumörer varierar mellan 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) och 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 till 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 1 050 mg/m² (42 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

CNS-TUMÖRER

Den rekommenderade dosen varierar mellan 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) och 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 1 050 mg/m² (42 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ALLOGEN HSCT

Hematologiska sjukdomar

Den rekommenderade dosen vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 1 till 3 på varandra följande dagar före allogen HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 375 mg/m² (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

LEUKEMI

Den rekommenderade dosen är 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

TALASSEMI

Den rekommenderade dosen är mellan 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

REFRAKTÄR CYTOPENI

Den rekommenderade dosen är 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 375 mg/m² (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ÄRFTLIGA SJUKDOMAR

Den rekommenderade dosen är 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 på varandra följande dagar före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

SICKLECELLANEMI

Den rekommenderade dosen är 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

Administreringssätt

Thiotepa Abcur är endast avsett för intravenös användning. Det måste administreras av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal som intravenös infusion under 2–4 timmar via en central venkateter.

Thiotepa Abcur 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje Thiotepa Abcur-injektionsflaska måste före administrering beredas med 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Thiotepa Abcur 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje Thiotepa Abcur-injektionsflaska måste före administrering beredas med 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Den totala volymen av beredda injektionsflaskor som ska administreras bör därefter spädas ut med 500 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion före administrering (1000 ml om dosen är högre än 500 mg). För barn, om dosen är lägre än 250 mg, kan en lämplig volym av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion användas för att uppnå en slutlig Thiotepa Abcur-koncentration mellan 0,5 och 1 mg/ml. Anvisningar om beredning och ytterligare spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Lokala reaktioner i samband med oavsiktlig exponering för tiotepa kan förekomma. Därför rekommenderas det att handskar används vid beredning av infusionslösningen. Om lösningen med tiotepa oavsiktligt kommer i kontakt med huden måste den omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten. Om tiotepa oavsiktligt kommer i kontakt med slemhinnorna måste de spolats noggrant med vatten (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Graviditet och amning (se avsnitt 4.6). Samtidig användning av vaccin mot gula febern och levande virala eller bakteriella vacciner (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

En uttalad myelosuppression som ses hos alla patienter som konsekvens av behandling med tiotepa vid rekommenderad dos och rekommenderat dosintervall. Allvarlig granulocytopeni, trombocytopeni, anemi eller någon kombination av dessa kan förekomma. Blodstatus, inklusive differentialräkning av leukocyter och antal trombocyter måste kontrolleras ofta under behandlingen och fram till dess att återhämtning skett. Transfusion av trombocyter och erythrocyter, liksom behandling med tillväxtfaktorer som granulocytstimulerande faktor (G-CSF), ska användas vid medicinskt behov. Daglig kontroll av antalet leukocyter och trombocyter rekommenderas under behandling med tiotepa och efter transplantation under minst 30 dagar.

Profylaktiskt eller empiriskt användande av medel mot infektioner orsakade av bakterier, svamp eller virus ska övervägas för förebyggande och behandling av infektioner under perioden med neutropeni.

Tiotepa har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom tiotepa huvudsakligen metaboliseras via levern måste försiktighet iakttas när tiotepa ges till patienter med nedsatt leverfunktion, särskilt vid kraftigt nedsatt funktion. Vid behandling av dessa patienter rekommenderas

att serumtransaminas, alkalisk fosfatase och bilirubin kontrolleras regelbundet efter transplantationen för att tidigt upptäcka levertoxicitet.

Patienter som tidigare fått strålbehandling, motsvarande tre cykler eller mer av kemoterapi, eller tidigare stamcellstransplantation kan löpa ökad risk för venös ocklusiv leversjukdom (se avsnitt 4.8).

Försiktighet måste iaktas hos patienter med tidigare hjärtsjukdomar och hjärtfunktionen måste kontrolleras regelbundet hos patienter som får Thiotepa Abcur.

Försiktighet måste iaktas hos patienter med tidigare njursjukdomar och regelbundna kontroller av njurfunktionen ska övervägas under behandling med Thiotepa Abcur.

Tiotepa kan orsaka lungtoxicitet som kan vara additiv till effekten av andra cytotoxiska medel (busulfan, fludarabin och cyklofosfamid) (se avsnitt 4.8).

Tidigare strålbehandling av hjärnan eller kraniospinal strålning kan bidra till svåra toxiska reaktioner (t.ex. encefalopati).

Den ökade risken för sekundär malignitet med tiotepa, känt för att vara cancerframkallande hos människor, måste förklaras för patienten.

Samtidig användning av levande försvagade vacciner (med undantag för vaccin mot gula febern), fenytoin och fosfenytoin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Tiotepa får inte administreras samtidigt med cyklofosfamid när båda läkemedlen förekommer under samma konditioneringsbehandling. Tiotepa måste alltid ges efter avslutad infusion med cyklofosfamid (se avsnitt 4.5).

Vid samtidig användning av tiotepa och CYP2B6- eller CYP3A4-hämmare bör patienterna undergå noggrann klinisk undersökning (se avsnitt 4.5).

Som de flesta alkyliserande medel kan tiotepa leda till nedsatt fertilitet hos både män och kvinnor. Män bör ansöka om frysförvaring av spermier före behandlingen och bör inte avla barn under behandlingen och upp till ett år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika interaktioner med tiotepa

Levande virala eller bakteriella vacciner får inte ges till patienter som får immunsuppressiva kemoterapeutiska medel och vaccinationen får tidigast ske tre månader efter avslutad behandling.

Tiotepa tycks metaboliseras av CYP2B6 och CYP3A4. Samtidig administrering med CYP2B6-hämmare (t.ex. klopidogrel och tiklopidin) eller CYP3A4-hämmare (t.ex. azol-antimykotika, makrolider som erytromycin, klaritromycin, telitromycin samt proteashämmare) kan öka plasmakoncentrationerna av tiotepa och eventuellt sänka koncentrationerna av den aktiva metaboliten TEPA. Samtidig administrering med inducerare av Cytokrom P450 (som rifampicin, karbamazepin, fenobarbital) kan öka metabolismen av tiotepa och leda till ökade plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten. Under samtidig användning av tiotepa och dessa läkemedel bör patienterna därför undergå noggranna kliniska undersökningar.

Tiotepa är en svag hämmare av CYP2B6 och kan därför eventuellt öka plasmakoncentrationerna av ämnen som metaboliseras via CYP2B6, såsom ifosfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz och cyklofosfamid. CYP2B6 katalyserar den metaboliska omvandlingen av cyklofosfamid till dess aktiva form 4-hydroxycyklofosfamid (4-OHCP) och samtidig administrering av tiotepa kan därför leda till minskade koncentrationer av det aktiva 4-OHCP. Därför måste kliniska undersökningar genomföras under samtidig användning av tiotepa och dessa läkemedel.

Samtidig användning kontraindiceras

Vaccin mot gula febern: risk för fatal generaliserad vaccinflamkallad sjukdom.

Generellt får inte levande virala eller bakteriella vacciner ges till patienter som får immunsuppressiva kemoterapeutiska medel och vaccinationen får tidigast ske tre månader efter avslutad behandling.

Samtidig användning rekommenderas inte

Levande försvagade vacciner (med undantag för vaccin mot gula febern): risk för systemisk, potentiellt livshotande sjukdom. Risken ökar hos personer som redan är immunsupprimerade av den bakomliggande sjukdomen.

Om möjligt bör ett inaktiverat virusvaccin istället användas (polio).

Fenytoin: risk för förvärrade kramper som ett resultat av minskad tarmabsorption av fenytoin på grund av cytotoxiska läkemedel eller ökad risk för toxicitet eller minskad effekt av det cytotoxiska läkemedlet beroende på ökad hepatisk metabolism av fenytoin.

Samtidig användning bör övervägas

Ciklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppression med risk för lymfproliferation.

Alkylerande kemoterapeutiska medel, inklusive tiotepa, hämmar pseudokolinesteras i plasma med mellan 35 % och 70 %. Effekten av succinylkolin kan förlängas med mellan 5 och 15 minuter.

Tiotepa får inte administreras samtidigt med cyklofosfamid när båda läkemedlen förekommer under samma konditioneringsbehandling. Tiotepa måste alltid ges efter avslutad infusion med cyklofosfamid.

Samtidig användning av tiotepa och andra myelosuppressiva eller myelotoxiska medel (dvs. cyklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) kan potentiella risken för hematologiska biverkningar på grund av att toxicitetsprofilerna för dessa läkemedel överlappar varandra.

Interaktion som är gemensam för alla cytotoxiska läkemedel

På grund av en ökning av den trombotiska risken hos patienter med malignitet är antikoagulationsbehandling vanligt förekommande. På grund av den höga intraindividuelle variabiliteten när det gäller koagulation under malignitet, samt risken för interaktion mellan orala antikoagulationsmedel och kemoterapi mot cancer, krävs vid behandling av patienter med orala antikoagulationsmedel tätare kontroller av INR-värden (International Normalised Ratio).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och ett graviditetstest ska göras innan behandlingen påbörjas. Manliga patienter ska inte avla barn under behandlingen och ett år efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tiotepa hos gravida kvinnor. I prekliniska studier har tiotepa, liksom de flesta alkylerande medel, rapporterats orsaka embryofetal dödlighet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Därför kontraindiceras Thiotepa Abcur under graviditet.

Amning

Det är okänt om tiotepa utsöndras i modersmjölk. På grund av dess farmakologiska egenskaper och potentiella toxicitet för ammade nyfödda/spädbarn kontraindiceras amning under behandling med Thiotepa Abcur.

Fertilitet

Som de flesta alkylterande medel kan tiotepa leda till nedsatt fertilitet hos både män och kvinnor. Manliga patienter bör ansöka om frysförvaring av spermier och kvinnliga patienter för frysförvaring av embryon, ägg eller äggstocksvävnad innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Thiotepa Abcur kan ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det är sannolikt att vissa biverkningar av Thiotepa Abcur såsom yrsel, huvudvärk och dimsyn kan påverka dessa funktioner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten av tiotepa har undersökts genom en granskning av rapporterade biverkningar i publicerade data från kliniska studier. I dessa studier fick totalt 6 588 vuxna och 902 barn tiotepa för konditioneringsbehandling före hematopoetisk stamcellstransplantation.

Allvarlig toxicitet som omfattar det hematologiska systemet, levern och andningssystemet ansågs vara förväntade konsekvenser av konditioneringsregimen och transplantationsprocessen. Dessa inkluderar infektion och transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD) som, trots att de inte var direkt relaterade, var huvudorsakerna till morbiditet och mortalitet, särskilt vid allogen HSCT.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades vid olika konditioneringsbehandlingar med tiotepa var: infektioner, cytopeni, akut GVHD och kronisk GVHD, sjukdomar i magtarmkanalen, hemorragisk cystit och slemhinneinflammation.

Leukoencefalopati

Fall av leukoencefalopati har iakttagits efter behandling med tiotepa hos vuxna och barn som tidigare fått multipel kemoterapi, inklusive metotrexat och strålbehandling. En del fall hade dödlig utgång.

Lista över biverkningar i tabellform

Vuxna

Biverkningar som åtminstone möjligen kan anses vara kopplade till konditioneringsbehandling med tiotepa och som rapporterats hos vuxna som fler än ett isolerat fall, anges här nedan enligt klassificering av organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna av biverkningar definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Ökad infektionsmottaglighet Sepsis		Septisk chock	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Behandlingsrelaterad sekundär malignitet		
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni			
Immunsystemet	Akut transplantatmot-värdsjukdom Kronisk transplantatmotvärdsjukdom	Överkänslighet		
Endokrina systemet		Hypopituitarism		
Metabolism och nutrition	Anorexi Nedsatt aptit Hyperglykemi			
Psykiska störningar	Förvirringstillstånd Förändringar i psykiskt tillstånd	Ångest	Delirium Ängslan Hallucinationer Rastlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Dimsyn Encefalopati Kramp Parestesi	Hjärnaneurysm Extrapyradimala störningar Kognitiva störningar Hjärnblödning		Leukoencefalopati
Ögon	Bindhinneinflammation	Grå starr		
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel Ototoxicitet Tinnitus			
Hjärtat	Arytmi	Takykardi Hjärtsvikt	Kardomyopati Myokardit	
Blodkärl	Lymfödem Hypertoni	Blödning Emboli		

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Idiopatiskt pneumonisyndrom Epistaxis	Lungödem Hosta Pneumonit	Hypoxi	
Magtarmkanalen	Illamående Stomatit Esofagit Kräkningar Diarré Dyspepsi Buksmärta Tarmkatarr Kolit	Förstoppning Perforation i magtarmkanalen Ileus	Sår i magtarmkanalen	
Lever och gallvägar	Venös ocklusiv leversjukdom Leverförstoring Gulsot			
Hud och subkutan vävnad	Utslag Klåda Håravfall	Hudrodnad	Pigmenterings-rubbningar Erythrodermisk psoriasis	Allvarliga toxiska hudreaktioner inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Myalgi Ledvärk			
Njurar och urinvägar	Hemorragisk cystit	Dysuri Oliguri Njursvikt Cystit Hematuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Azoospermi Utebliven menstruation Vaginalblödning	Klimakteriella besvär Infertilitet hos kvinnor Infertilitet hos män		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia (feber) Asteni Frossa Generaliserat ödem Inflammation vid injektionsstället Smärta vid injektionsstället Slemhinneinflammation	Multiorgansvikt Smärta		

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Ökad vikt Förhöjt blodbilirubin Förhöjda transaminaser Förhöjt blodamylas	Förhöjt blodkreatinin Förhöjt blodurea Förhöjt gammaglutamyl- transferas Förhöjd alkalinfosfatas i blodet Förhöjt aspartatamino- transferas		

Pediatrik population

Biverkningar som åtminstone möjligen kan anses vara kopplade till konditioneringsbehandling med tiotepa och som rapporterats hos barn som fler än ett isolerat fall, anges här nedan enligt klassificering av organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna av biverkningar definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga, ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Ökad infektions- mottaglighet Sepsis	Trombocytopen purpura	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Behandlings- relaterad sekundär malignitet	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni		
Immunsystemet	Akut transplantat- mot-värdsjukdom Kronisk transplantat-mot- värdsjukdom		
Endokrina systemet	Hypopituitarism Hypogonadism Hypotyreos		
Metabolism och nutrition	Anorexi Hyperglykemi		
Psykiska störningar	Förändringar i psykiskt tillstånd	Psykisk störning på grund av ett allmänt medicinskt tillstånd	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Encefalopati Kramp Hjärnblödning Försämrat minne Partiell förlamning	Ataxi	Leukoencefalopati
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel		
Hjärtat	Hjärtstopp	Kardiovaskulär insufficiens Hjärtsvikt	
Blodkärl	Blödning	Hypertoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Pneumonit	Idiopatiskt pneumonisyndrom Lungblödning Lungödem Epistaxis Hypoxi Andningsstillestånd	Pulmonell arteriell hypertension
Magtarmkanalen	Illamående Stomatit Kräkningar Diarré Buksmärta	Tarmkatarr Tarmvred	
Lever och gallvägar	Venös ocklusiv leversjukdom	Leversvikt	
Hud och subkutan vävnad	Utslag Hudrodnad Deskvamation Pigmenterings- rubbningar		Allvarliga toxiska hudreaktioner inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Hämmad tillväxt		
Njuror och urinvägar	Urinblåsrubb- ningar	Njursvikt Hemorragisk cystit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia (feber) Slemhinne- inflammation Smärta Multiorgansvikt		

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Förhöjt blodbilirubin Förhöjda transaminaser Förhöjt blodkreatinin Förhöjt aspartatamino- transferas Förhöjt alaninamino- transferas	Förhöjt blodurea Onormala värden av serumelektrolyter Förhöjd prototrombin- tidskvot	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med tiotepa. De viktigaste biverkningarna som förväntas vid överdosering är myeloablation och pancytopeni.

Det finns ingen känd antidot mot tiotepa.

Hematologisk status måste kontrolleras noggrant och omfattande stödbehandling sättas in utifrån medicinskt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika/cytotoxiska medel, alkylterande medel, ATC-kod: L01AC01

Verkningsmekanism

Tiotepa är ett polyfunktionellt cytotoxiskt medel som är kemiskt och farmakologiskt besläktat med kvävesenap. Den radiomimetiska effekten av tiotepa anses uppstå genom frisättningen av etyleniminradikaler som, liksom vid strålbehandling, orsakar brott på DNA-kedjorna, t.ex. genom alkylering av guanin vid N-7, och då bryter kopplingen mellan purinbasen och sockret och frigör alkylerad guanin.

Klinisk effekt och säkerhet

Konditioneringsbehandlingen måste åstadkomma cytoreduktion och i bästa fall utrota sjukdomen.

Benmärgsablation är den dosbegränsande toxiciteten hos tiotepa vilket medger betydande dosupptrappning genom infusion av autolog HSCT. När det gäller allogen HSCT måste konditioneringsbehandlingen vara tillräckligt immunsuppressiv och myeloablativ för att kunna bekämpa en värdreaktion mot transplantatet. På grund av tiotepas goda myeloablativa egenskaper förbättras mottagarens immunsuppression och myeloablation vilket gynnar engraftment. Detta kompenserar för förlusten av GVHD-relaterade GVL-effekter. Som alkylterande medel ger tiotepa den kraftigaste hämningen av tumörtillväxt *in vitro* med den minsta ökningen av läkemedelskoncentration. På grund av frånvaro av extramedullär toxicitet trots dosupptrappning över myelotoxiska doser, har tiotepa i årtionden använts i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel före autolog och allogen HSCT.

Här följer en sammanfattning av resultaten av de publicerade kliniska studier som ger stöd för tiotepas effekt:

Autolog HSCT

Hematologiska sjukdomar

Engraftment: Konditioneringsbehandlingar med tiotepa har påvisats vara myeloablativa.

Sjukdomsfri överlevnad: Har rapporterats vara 43 % efter fem år, vilket bekräftar att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter autolog HSCT är framgångsrika behandlingsstrategier vid behandling av patienter med hematologiska sjukdomar.

Återfall: I alla konditioneringsbehandlingar med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 60 % eller lägre, vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärde för bevisad effekt. I vissa av de granskade konditioneringsbehandlingarna rapporterades även andelen återfall vara lägre än 60 % efter 5 år.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 29 % och 87 % med en uppföljning som varierade mellan 22 och 63 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Rapporterade värden för RRM var mellan 2,5 % och 29 %. Rapporterade värden för TRM var mellan 0 % och 21 % efter 1 år, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för autolog HSCT hos vuxna med hematologiska sjukdomar.

Solida tumörer

Engraftment: Konditioneringsbehandlingar med tiotepa har påvisats vara myeloablativa.

Sjukdomsfri överlevnad: De rapporterade procenttalen med uppföljningstid efter drygt 1 år bekräftar att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter autolog HSCT är effektiva val vid behandling av patienter med solida tumörer.

Återfall: I alla konditioneringsbehandlingar med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 60 % eller lägre, vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärde för bevisad effekt. I vissa fall rapporterades andelen återfall vara 35 % och 45 % vid 5 respektive 6 år.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 30 % och 87 % med en uppföljning som varierade mellan 11,7 och 87 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Rapporterade värden för RRM var mellan 0 % och 2 %. Rapporterade värden för TRM var mellan 0 % och 7,4 %, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för autolog HSCT hos vuxna med solida tumörer.

Allogen HSCT:

Hematologiska sjukdomar

Engraftment: En lyckad engraftment uppnåddes (92 %–100 %) i alla rapporterade konditioneringsbehandlingar och ansågs inträffa inom förväntat tidsintervall. Slutsatsen blir därför att konditioneringsbehandlingar med tiotepa är myeloablativa.

GvHD (transplantat-mot-värdsjukdom): Alla granskade konditioneringsbehandlingar gav en garanterat låg förekomst av akut GvHD grad III-IV (mellan 4 % och 24 %).

Sjukdomsfri överlevnad: De rapporterade procenttalen med uppföljningstid mellan drygt 1 år och 5 år bekräftar att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter allogen HSCT är effektiva val vid behandling av patienter med hematologiska sjukdomar.

Återfall: I alla konditioneringsbehandlingar med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 40 % eller lägre (vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt). I vissa fall rapporterades även andelen återfall vara lägre än 40 % efter 5 och 10 år.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 31 % och 81 % med en uppföljning som varierade mellan 7,3 och 120 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Låga värden rapporterades, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandlingar med tiotepa för allogen HSCT hos vuxna med hematologiska sjukdomar.

Pediatrik population

Autolog HSCT:

Solida tumörer

Engraftment: En lyckad engraftment har uppnåtts i alla rapporterade konditioneringsbehandlingar med tiotepa.

Sjukdomsfri överlevnad: Vid en uppföljning mellan 36 och 57 månader låg den sjukdomsfria överlevnaden mellan 46 % och 70 % i de rapporterade studierna. Med hänsyn till att alla patienter hade behandlats för solida högrisktumörer bekräftar den sjukdomsfria överlevnaden att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter autolog HSCT är framgångsrika behandlingsstrategier vid behandling av barn med solida tumörer.

Återfall: I alla rapporterade konditioneringsbehandlingar med tiotepa låg andelen återfall vid 12 till 57 månader mellan 33 % och 57 %. Med hänsyn till att alla patienter lider av sjukdomsåterkomst eller solida tumörer med dålig prognos ger dessa andelar stöd för att konditioneringsregimerna som baseras på tiotepa är effektiva.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 17 % och 84 % med en uppföljning som varierade mellan 12,3 och 99,6 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Rapporterade värden för RRM låg mellan 0 % och 26,7 %. Rapporterade värden för TRM låg mellan 0 % och 18 % vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för autolog HSCT hos barn med solida tumörer.

Allogen HSCT

Hematologiska sjukdomar

Engraftment: En lyckad engraftment har uppnåtts i alla granskade konditioneringsregimer med tiotepa

med en lyckandefrekvens mellan 96 % och 100 %. Den hematologiska återhämtningen skedde inom förväntat tidsintervall.

Sjukdomsfri överlevnad: Procentandelar mellan 40 % och 75 % med en uppföljning efter drygt 1 år rapporterades. Resultaten för den sjukdomsfria överlevnaden bekräftar att konditioneringsbehandling med tiotepa efter allogen HSCT är framgångsrika behandlingsstrategier vid behandling av barn med hematologiska sjukdomar.

Återfall: I alla rapporterade konditioneringsbehandlingar med tiotepa låg andelen återfall mellan 15 % och 44 %. Dessa data ger stöd för att konditioneringsregimer som baseras på tiotepa är effektiva för alla hematologiska sjukdomar.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 50 % och 100 % med en uppföljning som varierade mellan 9,4 och 121 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationrelaterad mortalitet (TRM): Rapporterade värden för RRM låg mellan 0 % och 2,5 %. Rapporterade värden för TRM låg mellan 0 % och 30 %, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för allogen HSCT hos barn med hematologiska sjukdomar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av tiotepa från magtarmkanalen är osäker: instabilitet i sur miljö förhindrar oral administrering av tiotepa.

Distribution

Tiotepa är en mycket lipofil substans. Efter intravenös administrering passar den aktiva substansens plasmakoncentrationer in på en tvåkompartimentmodell med snabb distributionsfas. Tiotepas distributionsvolym är stor och har rapporterats ligga mellan 40,8 liter/m² och 75 liter/m², vilket indikerar distribution till totala kroppsvattnet. Tiotepas synbara distributionsvolym tycks vara oberoende av administrerad dos. Den andel som inte är bunden till plasmaproteiner är 70–90 %. Obetydlig bindning av tiotepa till gammaglobulin och minimal albuminbindning (10–30 %) har rapporterats.

Efter intravenös administrering är läkemedelsexponeringen i cerebrospinalvätska nästan ekvivalent med den som uppnås i plasma. Den genomsnittliga kvoten mellan AUC i cerebrospinalvätska och i plasma för tiotepa är 0,93. Koncentrationerna i cerebrospinalvätska och plasma av TEPA, den först rapporterade aktiva metaboliten av tiotepa, översteg koncentrationerna av modersubstansen.

Metabolism

Tiotepa genomgår snabb och omfattande levermetabolism och metaboliterna kan påvisas i urin inom 1 timme efter infusion. Metaboliterna är aktiva alkylerande substanser, men vilken roll de spelar i tiotepas antitumöreffekt återstår att klarlägga. Tiotepa genomgår oxidativ desulfurering via isoenzymfamiljerna cytokrom P450 CYP2B och CYP2A till den viktiga och aktiva metaboliten TEPA (trietylenfosforamid). Den totalt utsöndrade mängden tiotepa och dess identifierade metaboliter står för 54–100 % av den totala alkylerande aktiviteten, vilket indikerar förekomst av andra alkylerande metaboliter. Vid omvandling av GSH-konjugat till N-acetylcysteinkonjugat bildas GSH, cysteinylglycin och cyteinkonjugat. Dessa metaboliter återfinns inte i urinen och, om de bildas, utsöndras de troligtvis i gallan eller som intermediära metaboliter som snabbt omvandlas till tiotepa-merkapturat.

Eliminering

Total clearance av tiotepa låg mellan 11,4 och 23,2 liter/timme/m². Elimineringshalveringstiden

varierade mellan 1,5 och 4,1 timmar. Alla de identifierade metaboliterna TEPA, monoklor-tepa och tiotepa-merkapturat utsöndras i urinen. Utsöndringen av tiotepa och TEPA i urinen är nästan fullständig efter 6 respektive 8 timmar. Det genomsnittliga utbytet av tiotepa och dess metaboliter i urin är 0,5 % för oförändrat läkemedel och monoklor-tepa och 11 % för TEPA och tiotepa- merkapturat.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns inga tydliga bevis för någon mättnad av de metaboliska elimineringsmekanismerna vid höga doser av tiotepa.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för tiotepa i hög dos hos barn i åldern 2 till 12 år föreföll inte skilja sig från den farmakokinetik som rapporterats hos barn som fick 75 mg/m² eller vuxna som fick liknande doser.

Njurdysfunktion

Effekterna av njurdysfunktion på tiotepas eliminering har inte fastställts.

Leverdysfunktion

Effekterna av leverdysfunktion på tiotepas metabolism och eliminering har inte fastställts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga konventionella studier avseende akut toxicitet och allmäntoxicitet har genomförts.

Tiotepa har visat sig vara genotoxiskt *in vitro* och *in vivo*, och karcinogent hos mus och råttor.

Tiotepa visade sig försämra fertiliteten och störa spermatogenesisen hos hanmöss, samt försämra ovariefunktionen hos honmöss. Det var teratogent hos mus och råttor, samt fetoletalt hos kanin. Dessa effekter observerades i doser som var lägre än dem som används hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Thiotepa Abcur är instabilt i surt medium.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

2 år

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har visats för 8 timmar vid förvaring vid 2 °C–8 °C.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har visats för 24 timmar vid förvaring vid 2 °C–8 °C och för 4 timmar vid förvaring vid rumstemperatur (20 °C – 25 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än vad som nämns ovan om spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oppnad injektionsflaska

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Efter beredning och spädning

För förvaringsförhållanden för färdigberedd och utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Thiotepa Abcur 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

3 ml klar injektionsflaska av typ I-glas med en brombutylgummipropp och aluminiumförslutning, innehållande 15 mg tiotepa.

Förpackningsstorlek är 1 injektionsflaska.

Thiotepa Abcur 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml klar injektionsflaska av typ I-glas med en brombutylgummipropp och aluminiumförslutning, innehållande 100 mg tiotepa.

Förpackningsstorlek är 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Iordningställande av Thiotepa Abcur

Metoder för rätt hantering och kassering av cancerläkemedel måste beaktas. Alla överföringsförfaranden kräver att aseptiska tekniker noggrant följs, helst användning av en säkerhetshuv med laminärt luftflöde.

Liksom när det gäller andra cytotoxiska substanser, måste försiktighet iaktas vid hantering och beredning av lösningar av Thiotepa Abcur för att undvika oavsiktlig kontakt med hud eller slemhinnor. Lokala reaktioner associerade med oavsiktlig exponering för tiotepa kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas vid beredning av infusionsvätskan. Om tiotepalösningen oavsiktligt kommer i kontakt med huden, måste huden omedelbart och noggrant tvättas med tvål och vatten. Om Thiotepa Abcur oavsiktligt kommer i kontakt med slemhinnor, måste de spolas med rikligt med vatten.

Beredning av Thiotepa Abcur 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Thiotepa Abcur måste blandas med 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Med hjälp av en spruta med fastsatt nål dras 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor upp med aseptisk teknik.

Beredning av Thiotepa Abcur 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Thiotepa Abcur måste blandas med 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Med hjälp av en spruta med fastsatt nål dras 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor upp med aseptisk teknik.

Injicera innehållet i sprutan i injektionsflaskan genom gummiproppen.

Avlägsna sprutan och nålen och blanda manuellt genom att vända injektionsflaskan upp och ned

upprepade gånger.

Endast färglösa lösningar utan partiklar får användas. Beredd lösning kan ibland se opalescent ut, vilket är helt i sin ordning. Sådan lösning kan fortfarande administreras.

Ytterligare spädning i infusionspåsen

Den färdigberedda lösningen är hypoton och innan den administreras måste den spädas ytterligare med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektionsvätskor (1000 ml om dosen överstiger 500 mg) eller med en lämplig volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för att uppnå en slutlig Thiotepa Abcur-koncentration mellan 0,5 och 1 mg/ml.

Administrering

Infusionslösningen med Thiotepa Abcur ska inspekteras visuellt för kontroll av partiklar före administrering. Lösningar som innehåller utfällning ska kasseras.

Före och efter varje infusion ska kvarkatetern spolas med ungefär 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektionsvätskor.

Infusionslösningen måste administreras till patienterna med hjälp av ett infusionsaggregat som är utrustat med ett 0,2 µm ”in-line”-filter. Filtrering förändrar inte lösningens verkningsförmåga.

Destruktion

Thiotepa Abcur är enbart avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖRFÖRSÄLJNING

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖRFÖRSÄLJNING

15 mg: 39869
100 mg: 39904

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.8.2023