

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 15 mg tiotepaa.

1,5 ml:lla injektioneisiin käytettävää vettä käyttökuntoon saatettuna yksi ml liuosta sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 100 mg tiotepaa.

10 ml:lla injektioneisiin käytettävää vettä käyttökuntoon saatettuna yksi ml liuosta sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
Valkoinen jauhe tai kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Thiotepa Fresenius Kabi -valmisteen käyttöaiheita yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa käytettynä ovat

- kokokehosädetyksen kanssa tai ilman sitä allogeenista tai autologista hematopoeettista 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

Tiotepa on annettava hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltävään valmisteluhoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

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

Tiotepan annostus aikuisilla ja pediatriisilla potilailla määritetään HPCT:n tyypin (autologinen vai allogeeninen) ja sairauden mukaan.

Aikuiset

AUTOLOGINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa on 125–300 mg/m²/päivä (3,38–8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joita annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 900 mg/m² (24,32 mg/kg).

LYMFOOMA

Suositusannos on 125–300 mg/m²/päivä (3,38–8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joita annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 900 mg/m² (24,32 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOLYMFOOMA

Suositusannos on 185 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joita annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

MULTIPPELI MYELOOMA

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

Kiinteät kasvaimet

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa on 120–250 mg/m²/päivä (3,24–6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusion, joita annetaan 2–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 800 mg/m² (21,62 mg/kg).

RINTASYÖPÄ

Suositusannos on 120–250 mg/m²/päivä (3,24–6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joita annetaan 3–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 800 mg/m² (21,62 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos on 125–250 mg/m²/päivä (3,38–6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusion, joita annetaan 3–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 750 mg/m² (20,27 mg/kg).

MUNASARJASYÖPÄ

Suositusannos on 250 mg/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joita annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 500 mg/m² (13,51 mg/kg).

ITUSOLUKASVAIMET

Suositusannos on 150–250 mg/m²/päivä (4,05–6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joita annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita

kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 750 mg/m² (20,27 mg/kg).

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa on 185–481 mg/m²/päivä (5–13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joita annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, 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 valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

MULTIPPELI MYELOOMA

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

LEUKEMIA

Suositusannos on 185–481 mg/m²/päivä (5–13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joita annetaan 1–2 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, 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 valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

Pediatriset potilaat

AUTOLOGINEN HPCT

Kiinteät kasvaimet

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa on 150–350 mg/m²/päivä (6–14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joita annetaan 2–3 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 1050 mg/m² (42 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos on 250–350 mg/m²/päivä (10–14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joita annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitajakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 1050 mg/m² (42 mg/kg).

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa on 125–250 mg/m²/päivä (5–10 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joita annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko

valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 375 mg/m² (15 mg/kg).

LEUKEMIA

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

TALASSEMIA

Suositusannos on 200–250 mg/m²/päivä (8–10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

HOITON VASTAAMATON SYTOPENIA

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

PERINNÖLLISET SAIRAUDET

Suositusannos on 125 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joita annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää kumulatiivista maksimiannosta, 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 kumulatiivista maksimiannosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Koska tiotepa ja sen metaboliitit erittyvät heikosti virtsaan, annoksen muuttamista ei suositella potilaille, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämän potilasryhmän hoidossa on kuitenkin 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 toiminta on ennestään heikentynyt. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Annoksen muuttamista maksa-arvojen hetkellisten muutosten vuoksi ei suositella (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Tiotepan käyttöä iäkkäille potilaille 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.

Antotapa

Thiotepa Fresenius Kabi -lääkevalmistetta saa antaa vain pätevä terveydenhuollon ammattilainen 2–4 tuntia kestävässä laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta.

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kukin 15 mg tiotepaa sisältävä injektiopullo pitää saattaa käyttökuntoon 1,5 ml:lla steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä.

Käyttökuntoon saatettujen injektiopullojen kokonaistilavuus pitää jatkolaimentaa ennen antoa 500 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (1000 ml:lla, jos annos on suurempi kuin 500 mg). Jos lapsen annos on pienempi kuin 250 mg, voidaan käyttää sopiva tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, jotta lopulliseksi tiotepapitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja jatkolaimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kukin 100 mg tiotepaa sisältävä injektiopullo pitää saattaa käyttökuntoon 10 ml:lla steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä.

Käyttökuntoon saatettujen injektiopullojen kokonaistilavuus pitää jatkolaimentaa ennen antoa 500 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (1000 ml:lla, jos annos on suurempi kuin 500 mg). Jos lapsen annos on pienempi kuin 250 mg, voidaan käyttää sopiva tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, jotta lopulliseksi tiotepapitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja jatkolaimentamisesta 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 tiotepaliuosta 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 (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

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 hoito-ohjelman mukaiseen tiotepahoitoon liittyy voimakas luuytimen toiminnan heikkeneminen, joka ilmenee kaikille potilaille. Vaikeaa granulosityopeniaa, trombosytopeniaa, anemiaa tai näiden yhdistelmiä voi kehittyä. Sen vuoksi hoidon aikana ja siihen saakka, kunnes potilas on parantunut, on seurattava tiheästi täydellistä verenkuvaa, mukaan lukien valkosolujen erittely ja verihiutalemäärä. Potilaille on annettava tukihoidoksi verihiutaleita ja punasoluja sekä käytettävä kasvutekijöitä, kuten granulosityyiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), mikäli se on lääketieteellisesti aiheellista. Päivittäisiä valkosolu- ja verihiutalekokeita suositellaan tiotepahoidon aikana sekä solusiirron jälkeen vähintään 30 päivän ajan.

Infektiolääkkeiden (bakteeri-, sieni- tai viruslääkkeiden) käyttöä ehkäisevästi tai empiirisesti on harkittava infektioiden estämiseksi ja hoitamiseksi neutropeenisen 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 toiminnan tiedetään heikentyneen. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Näiden potilaiden hoidon aikana suositellaan seerumin transaminaasien, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin seuranta säännöllisesti solusiirron jälkeen, jotta maksatoksisuus havaittaisiin mahdollisimman varhain.

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

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

Hoidettaessa potilaita, joilla on anamneesissa munuaissairauksia, on noudatettava varovaisuutta, ja tiotepahoidon aikana potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Tiotepa saattaa aiheuttaa keuhkotoksisuutta, joka voi additiivista muiden sytostaattien (busulfaanin, fludarabiinin ja syklofosfamidin) aiheuttamiin vaikutuksiin (ks. kohta 4.8).

Aikaisempi aivojen sädetys tai kallon ja selkärangan sädetys saattaa osaltaan lisätä vaikeita toksisia reaktioita (esimerkiksi enkefalopatiaa).

Tiotepa on ihmisille tunnetusti syöpää aiheuttava aine, ja siihen liittyvästä kohonneesta riskistä saada sekundaarisyyöpä on kerrottava potilaalle.

Eläviä heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden (keltakuumerokotteita lukuun ottamatta), fenytoiinin ja fosfenytoinin antamista tiotepahoidon aikana ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molemmat lääkevalmisteet kuuluvat samaan valmisteluhoitoon. Tiotepa on annettava mahdollisen syklofosfamidi-infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Tiotepan ja CYP2B6:n tai CYP3A4:n estäjien samanaikaisen käytön aikana potilaiden on oltava tarkassa kliinisessä seurannassa (ks. kohta 4.5).

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää miehen tai naisen hedelmällisyyttä. Miespotilaiden pitää harkita siemennesteen talteenottoa pakastettavaksi ennen hoidon aloittamista, eivätkä he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiotepaan liittyvät erityiset 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 välityksellä. Samanaikainen CYP2B6:n estäjien (esimerkiksi klopidogreelin ja tiklopidiinin) tai CYP3A4:n estäjien (esimerkiksi atsoliryhmän sienilääkkeiden, makrolidien, kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, ja proteaasin estäjien) käyttö saattaa suurentaa tiotepan pitoisuutta plasmassa sekä mahdollisesti pienentää aktiivisen metaboliitin TEPAn pitoisuutta. Sytokromi P450:n induktorien (kuten rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin) samanaikainen käyttö saattaa lisätä tiotepan metaboliaa ja siten suurentaa aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi tiotepaa ja näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavien potilaiden on oltava tarkassa kliinisessä seurannassa.

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

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

Keltakuumerokotus: rokotteesta johtuvan yleistyneen, 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 tavanomaista suurempi 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 vähenee soluille myrkyllisen lääkevalmisteen vuoksi, tai toksisuuden lisääntymisen ja soluille myrkyllisen lääkevalmisteen tehon heikentymisen riski, joka johtuu fenytoiinin aiheuttamasta lisääntyneestä metaboloitumisesta maksassa.

Samanaikaisessa käytössä huomioitava

Siklosporiini, takrolimuusi: voimakas immuunivasteen heikentyminen ja siihen liittyvä lymfoproliferaation riski.

Alkyloivat kemoterapia-aineet, mukaan lukien tiotepa, estävät plasman pseudokoliiniesteraasia 35–70-prosenttisesti. Suksinyylikoliniin vaikutus voi pidentyä 5–15 minuuttia.

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molemmat lääkevalmisteet kuuluvat samaan valmisteluhoitoon. Tiotepa on annettava syklofosfamidi-infuusion päättymisen jälkeen.

Tiotepan ja myelosuppressiivisten tai myelotoksisten lääkevalmisteiden (esimerkiksi syklofosfamidin, melfalaanin, busulfaanin, fludarabiinin tai treosulfaanin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hematologisten haittavaikutusten riskiä, mikä johtuu näiden lääkevalmisteiden toksisuusprofiilien päällekkäisyydestä.

Kaikkia solunsalpaajia koskevat yhteisvaikutukset

Syövän yhteydessä lisääntyvän verisuonitukosriskin vuoksi veren hyytymistä ehkäisevän lääkityksen käyttö on yleistä. Yksilön hyytymisstatuksessa on syövän aikana suurta vaihtelua, ja suun kautta otettavien veren hyytymistä estävien lääkkeiden ja syövän hoitoon käytettyjen kemoterapia-aineiden välillä on yhteisvaikutuksia, joten INR:n (International Normalised Ratio) seuranta on tihennettävä, jos potilaalle päätetään antaa suun kautta otettavia veren hyytymistä estäviä lääkkeitä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana, ja ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti. Miespotilaat eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon lopettamisen jälkeen (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 (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi tiotepa on vasta-aiheista raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tiotepa ihmisen rintamaitoon. Tiotepan farmakologisten ominaisuuksien vuoksi ja koska se on mahdollisesti toksista imeväiselle, rintaruokinta on vasta-aiheista tiotepahoidon aikana.

Hedelmällisyys

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä. Miespotilaiden tulisi harkita siemennesteen talteenottoa pakastamista varten ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tiotepalla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. On todennäköistä, että tiotepan tietyt haittavaikutukset, kuten huimaus, päänsärky ja näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Verta muodostavaan järjestelmään, maksaan ja hengityselimiin liittyvän vakavan toksisuuden katsottiin olevan valmisteluhoidon ja solusiirron oletettavia seurauksia. Näitä ovat infektiot ja käänteishyljintä (GVHD), jotka olivat pääasiallisia sairastuvuuden ja kuolleisuuden syitä (vaikkakaan eivät suoraan niihin liittyviä) etenkin allogeenisessä HPCT-hoidossa.

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

Leukoencefalopatia

Leukoencefalopatiatapauksia on havaittu tiotepahoidon jälkeen aikuisilla ja pediatriassa potilailla, joilla on ollut useita aikaisempia kemoterapiahoitoja, metotreksaatti ja sädehoito mukaan lukien. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan.

Haittavaikutustaulukko

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 esiintyvyyden 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 toinen syöpä		

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Leukopenia Trombosytopenia Kuumeinen neutropenia Anemia Pansytopenia Granulosytopenia			
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteishyljintä Krooninen käänteishyljintä	Yliherkkyys		
Umpieritys		Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Hyperglykemia			
Psyykkiset häiriöt	Sekavuustila Mielentilan muutokset	Ahdistuneisuus	Delirium Hermostuneisuus Aistiharhat Levottomuus	
Hermosto	Heitehuimaus Päänsärky Sumentunut näkö Enkefalopatia Kouristuskohtaukset Tuntoharhat	Kallonsisäinen valtimonpullistuma Ekstrapyramidaalioireet Kognitiiviset häiriöt Aivoverenvuoto		Leukoencefalopatia
Silmät	Sidekalvotulehdus	Kaihi		
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen Ototoksisuus Tinnitus			
Sydän	Rytmihäiriöt	Takykardia Sydämen vajaatoiminta	Sydänlihassairaus Sydänlihastulehdus	
Verisuonisto	Lymfedeema Kohonnut verenpaine	Verenvuoto Embolia		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä Nenäverenvuoto	Keuhkopöhö Yskä Keuhkotulehdus	Hypoksia	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Ruokatorvitulehdus Oksentelu Ripuli Dyspepsia	Ummetus Maha-suolikanavan puhkeama Ileus	Maha-suolikanavan haavauma	

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Vatsakipu Enteriitti Koliitti			
Maksa ja sappi	Maksan veno- okklusiivinen tauti Maksan suurentuma Ikterus			
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Kutina Alopesia	Eryteema	Pigmenttihäiriöt Erythroderminen psoriaasi	Vaikea-asteiset toksiset ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens- Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä koskevat tapaukset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Lihaskipu Nivelkipu			
Munuaiset ja virtsatiet	Hemorraginen kystiitti	Dysuria Vähävirtsaus Munuaisten vajaatoiminta Virtsarakko- tulehdus Verivirtsaisuus		
Sukupuolielimet ja rinnat	Siittiökato Kuukautisten puuttuminen Emätinverenvuoto	Vaihdevuosisoireet Naisen hedelmättömyys Miehen hedelmättömyys		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Heikkous Vilunväristykset Yleistynyt turvotus Injektiopaikan tulehdus Injektiopaikan kipu Limakalvo- tulehdus	Monielin­häiriö Kipu		
Tutkimukset	Painonnousu Veren bilirubiini- pitoisuuden nousu Transaminaasi- arvojen nousu Veren amylaasi- pitoisuuden nousu	Veren kreatiniini- pitoisuuden nousu Veren ureapitoisuuden nousu Gammaglutamyli- transferaasin pitoisuuden nousu		

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tunte maton
		Veren alkalisen fosfaatin pitoisuuden nousu Aspartaattiaminotransferaasin pitoisuuden nousu		

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset, joita pediatrisista potilaista on ilmoitettu yksittäistä tapausta enemmän ja jotka vähintään 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 esiintyvyyden arviointiin).

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tunte maton
Infektiot	Kohonnut infektioalttius Sepsis	Trombosytopeeninen purppura	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)		Hoitoon liittyvä toinen syöpä	
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Kuumeinen neutropenia Anemia Pansytopenia Granulosytopenia		
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteishyljintä Krooninen käänteishyljintä		
Umpieritys	Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta Hypogonadismi Kilpirauhasen vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt	Mielentilan muutokset	Yleissairaudesta johtuvat mielenterveyden häiriöt	
Hermosto	Päänsärky Enkefalopatia Kouristuskohtaukset Aivoverenvuoto Muistin huononeminen Pareesi	Ataksia	Leukoencefalopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen		

Sydän	Sydämenpysähdys	Sydän- ja verenkiertoelimistön vajaatoiminta Sydämen vajaatoiminta	
Verisuonisto	Verenvuoto	Kohonnut verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkotulehdus	Idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä Keuhkoverenvuoto Keuhkopöhö Nenäverenvuoto Hypoksia Hengityspysähdys	Keuhkoverenpainetauti
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Oksentelu Ripuli Vatsakipu	Enteriitti Suolentukkeuma	
Maksa ja sappi	Maksan veno-okklusiivinen tauti	Maksan vajaatoiminta	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Eryteema Ihon hilseily Pigmenttihäiriöt		Vaikea-asteiset toksiset ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä koskevat tapaukset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Kasvun hidastuminen		
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsarakon toimintahäiriöt	Munuaisten vajaatoiminta Hemorraginen kystiitti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Limakalvotulehdus Kipu Monielinähäiriö		
Tutkimukset	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Transaminaasipitoisuuden nousu Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Aspartaattiaminotransferaasin pitoisuuden nousu Alaniiniaminotransferaasin pitoisuuden nousu	Veren ureapitoisuuden nousu Veren poikkeava elektrolyyttipitoisuus Pidentynyt protrombiiniaika	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon 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 haittavaikutukset ovat luuytimen toiminnan estyminen ja pansytopenia.

Tiotepalle ei ole tunnettua vastaläkettä.

Potilaan hematologista statusta on seurattava tarkkaan, ja tehokkaiisiin tukitoimiin on ryhdyttävä, mikäli se on lääketieteellisesti aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Tiotepa on polyfunktionaalinen solunsalpaaja, joka on kemiallisesti ja farmakologisesti sukua tyypisinnappikaasulle. Tiotepan radiomimeettisen toiminnan uskotaan johtuvan etyleeni-iminiradikaalien vapautumisesta, joka sädehoidon tapaan rikkoo DNA:n sidokset esimerkiksi alkyloimalla guaniinia N7-asemassa, rikkomalla puriniemäksen ja sokerin välisen sidoksen sekä vapauttamalla alkyloitua guaniinia.

Kliininen turvallisuus ja teho

Valmisteluhoidon on aiheutettava sytoreduktio ja ihannetapauksessa hävitettävä sairaus. Tiotepan annosta rajoittava toksinen vaikutus on luuytimen ablaatio, minkä ansiosta annosta voidaan nostaa huomattavasti autologisen HPCT-infuusion yhteydessä. Allogeenisen HPCT:n osalta valmisteluhoidon on oltava riittävän immunosuppressiivinen ja myeloablatiivinen solusiirteen hyljinnän estämiseksi. Koska tiotepalla on voimakkaasti myeloablatiivisia ominaisuuksia, se voimistaa solusiirteen vastaanottajan immuunivasteen heikentämistä ja luuytimen toiminnan estämistä, mikä parantaa solusiirron onnistumista. Tämä kompensoi käänteishyljintään liittyviä GVL-vaikutuksia (graft-versus-leukemia-vaikutuksia). Koska tiotepa on alkyloiva aine, se estää kasvainsolun kasvua *in vitro* mahdollisimman tehokkaasti, ja samalla lääkevalmisteen pitoisuus veressä nousee vähiten. Koska ekstramedullaarista toksisuutta ei ilmene, vaikka annosta nostettaisiinkin luuytimelle toksisia annoksia suuremmaksi, tiotepaa on käytetty jo vuosikymmenten ajan yhdistelmänä muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen autologista ja allogeenista HPCT-hoitoa.

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

Autologinen HPCT

Verisairaudet

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

Tauditon elossaoloaika: Arvioksi viiden vuoden kuluttua on ilmoitettu 43 prosenttia, mikä vahvistaa, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksia sairastavien potilaiden hoidossa.

Uusiutumisen: Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoidojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 60 prosenttia tai vähemmän, mitä lääkärit ovat pitäneet tehon

osoittamisen kynnyksarvona. Joistakin arvioituista 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 kuolleisuus ja siirteeseen liittyvä kuolleisuus: 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 tehon autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on jokin verisairaus.

Kiinteät kasvaimet

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

Tauditon elossaoloaika: Yli vuoden pituisista seurantajaksoista ilmoitetut prosenttiluvut vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita potilaille, joilla on kiinteitä kasvaimia.

Uusiutuminen: Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu alle 60 prosenttia, mitä lääkärit ovat pitäneet tehon osoittamisen kynnyksarvona. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu 35 prosentin uusiutumisluku viiden vuoden kuluttua ja 45 prosentin uusiutumisluku kuuden vuoden kuluttua.

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

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolleisuus ja siirteeseen liittyvä kuolleisuus: Hoito-ohjelmaan liittyväksi kuolevuudeksi on ilmoitettu 0–2 %. Siirteeseen liittyvä kuolleisuus oli 0–7,4 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehon autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on kiinteitä kasvaimia.

Allogeeninen HPCT

Verisairaudet

Solusiirto: Siirto on onnistunut (92–100 prosenttia) kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, ja sen katsottiin onnistuneen odotetussa ajassa. Näin ollen voidaan päätellä, että tiotepaa sisältävät valmisteluhoidot ovat myeloablatiivisia.

Käänteishyljintä (GvHD): Kaikissa arvioituissa valmisteluhoidoissa akuutin käänteishyljinnän (asteet III–IV) ilmaantuvuus oli vähäistä (4–24 prosenttia).

Tauditon elossaoloaika: Yli vuoden ja enintään viiden vuoden pituisista seurantajaksoista ilmoitetut prosenttiluvut vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksia sairastavien potilaiden hoidossa.

Uusiutuminen: Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu alle 40 prosenttia (mitä lääkärit ovat pitäneet tehon osoittamisen kynnyksarvona). Joissakin tapauksissa on ilmoitettu alle 40 prosentin uusiutumislukuja myös viiden ja kymmenen vuoden kuluttua.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen oli 31–81 prosenttia; seuranta-aika oli 7,3–120 kuukautta.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolleisuus ja siirteeseen liittyvä kuolleisuus: Ilmoitetut luvut ovat olleet pieniä, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehon allogeenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksia sairastavilla aikuispotilailla.

Pediatriset potilaat

Autologinen HPCT

Kiinteät kasvaimet

Solusiirto: Siirto on onnistunut kaikissa ilmoitetuissa tiotepaa sisältäneissä valmisteluhoidoissa.

Tauditon elossaoloaika: Tarkastelluissa tutkimuksissa seuranta-aika oli 36–57 kuukautta ja tauditon elossaoloaika oli 46–70 prosenttia. Ottaen huomioon, että kaikilla hoidetuilla potilailla oli suuren riskin kiinteitä kasvaimia, taudittoman elossaoloajan tulokset vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita pediatrisille potilaille, joilla on kiinteitä kasvaimia.

Uusiutumisen: Kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, joissa käytettiin tiotepaa, uusiutumisluvut 12–57 kuukauden kohdalla olivat 33–57 prosenttia. Ottaen huomioon, että kaikilla potilailla kiinteät kasvaimet ovat joko uusiutuneet tai niiden ennuste on huono, nämä luvut tukevat tiotepaa sisältävien valmisteluhoitojen tehoa.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen oli 17–84 prosenttia; seuranta-aika oli 12,3–99,6 kuukautta.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolleisuus ja siirteeseen liittyvä kuolleisuus: Hoito-ohjelmaan liittyvän kuolleisuuden on ilmoitettu olevan 0–26,7 prosenttia. Siirteeseen liittyvä kuolleisuus oli 0–18 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehon autologisen HPCT-hoidon osalta pediatrisilla potilailla, joilla on kiinteitä kasvaimia.

Allogeeninen HPCT

Verisairaudet

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

Tauditon elossaoloaika: Yli vuoden kestäneestä seurantajaksosta on ilmoitettu 40–75 prosentin lukuja. Taudittoman elossaoloajan tulokset vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksia sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa.

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

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

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolleisuus ja siirteeseen liittyvä kuolleisuus: Hoito-ohjelmaan liittyvää kuolleisuutta koskevat luvut olivat 0–2,5 prosenttia. Siirteeseen liittyvän kuolleisuuden luvut olivat 0–30 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehon allogeenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksia sairastavilla pediatrisilla potilailla.

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 pitoisuudet plasmassa sopivat kaksitilamalliin, jossa jakautumisvaihe on nopea. Tiotepan jakautumistilavuus on suuri ja sen on ilmoitettu olevan 40,8–75 l/m², mikä viittaa siihen, että valmiste

jakautuu kehon kokonaisvesimäärään. Tiotepan näennäinen jakautumistilavuus vaikuttaa olevan annetusta annoksesta riippumaton. Plasman proteiineihin sitoutumaton fraktio on 70–90 prosenttia; tiotepan vähäistä sitoutumista gammaglobuliiniin ja minimaalista sitoutumista albumiiniin (10–30 prosenttia) on ilmoitettu.

Laskimonsisäisen annon jälkeen lääkeainealtistus aivo-selkäydinnesteessä on lähes sama kuin plasmassa; aivo-selkäydinnesteen ja plasman AUC-arvojen keskimääräinen suhde on 0,93. Tiotepan ensimmäisen ilmoitetun aktiivisen metaboliitin TEPA:n pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ja plasmassa ovat suuremmat kuin kanta-aineen 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 poistuu rikki oksidatiivisesti sytokromi P450 CYP2B- ja CYP3A -isoentsyymiperheiden välityksellä, jolloin se muuntuu pääasialliseksi ja aktiiviseksi metaboliitiksi nimeltä TEPA (trietyleenifosforiamidi). Tiotepan ja sen tunnistettujen metaboliittien erittymisen kokonaismäärä on 54–100 prosenttia alkyloivasta kokonaisvaikutuksesta, mikä viittaa siihen, että myös muita alkyloivia metaboliitteja on olemassa. GSH-konjugaattien muuntuessa N-asetyylikysteiniinikonjugaateiksi muodostuu GSH:ta, kysteinylyglyysiiniä ja kysteiniinikonjugaatteja. Näitä metaboliitteja ei löydy virtsasta, ja jos niitä muodostuu, ne erittyvät todennäköisesti sappeen tai välimetaboliitteina ne muuntuvat nopeasti tiotepamerkapturaatiksi.

Eliminaatio

Tiotepan kokonaispuhdistuma oli 11,4–23,2 l/h/m². Eliminaation puoliintumisaika oli 1,5–4,1 tuntia. Tunnistetut metaboliitit TEPA, monoklorotepa ja tiotepa-merkapturaatti erittyvät kaikki virtsaan. Tiotepan ja TEPA:n erittyminen virtsan kautta on lähes täydellistä kuuden (tiotepa) ja kahdeksan (TEPA) tunnin kuluttua. Tiotepasta ja sen metaboliiteista on virtsassa havaittavissa muuttumattoman lääkevalmisteen ja monoklorotepan osalta 0,5 prosenttia ja TEPA:n ja tiotepa-merkapturaatin osalta 11 prosenttia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suurten tiotepa-annosten metabolisten puhdistumamekanismien saturaatiosta ei ole selvää näyttöä.

Erityispopulaatioryhmät

Pediatriset potilaat

Iältään 2–12-vuotiaille lapsille annettujen suurten tiotepa-annosten farmakokinetiikka ei vaikuta poikkeavan ilmoitetuista tiedoista lapsilla, joiden saama annos on ollut 75 mg/m², tai vastaavan suuruisia annoksia saaneilla aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan eliminaatioon ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan metaboloitumiseen ja eliminaatioon ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisia akuuttia ja toistuvan altistuksen toksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Tiotepan on osoitettu olevan genotoksinen *in vitro* ja *in vivo* sekä karsinogeeninen hiirille ja rotille. Tiotepan on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä ja haittaavan spermatogeneesiä uroshiirillä sekä munasarjojen toimintaa naarashiirillä. Se teratogeeninen hiirille ja rotille ja aiheutti sikiökuolemia kaniineille.

Näitä vaikutuksia havaittiin annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisillä käytetyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Thiotepa on epävakaana happamissa olosuhteissa.

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
15 kuukautta

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
2 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi käyttökuntoon saattamisen jälkeen on osoitettu 8 tuntia 2–8 °C:ssa.

Laimentamisen jälkeen

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi laimentamisen jälkeen on osoitettu 24 tuntia 2–8 °C:ssa ja 4 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

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

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Kirkkaasta putkimaisesta lasista valmistettu 6 ml:n injektiopullo, jossa on klooributyylikumitulppa ja vihreä alumiininen irti napsautettava (flip-off) päällyssinetti. Pakkauskoost 1 injektiopullo.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Kirkkaasta putkimaisesta lasista valmistettu 10 ml:n injektiopullo, jossa on klooributyylikumitulppa ja sininen alumiininen irti napsautettava (flip-off) päällyssinetti. Pakkauskoost 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Thiotepa Fresenius Kabin valmistus käyttöä varten

Syöpälääkkeiden käsittelyyn ja hävittämiseen liittyviä toimintaohjeita on noudatettava. Kaikissa siirtomenettelyissä on noudatettava tarkoin aseptista tekniikkaa ja mieluiten käytettävä pystysuuntaisella laminaarivirtauksella varustettua suojakaappia.

Muiden sytotoksisten yhdisteiden tavoin myös tiotepaliuosten käsittelyssä ja käyttöön valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta valmistetta ei joudu vahingossa kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa. Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepaliuosta joutuu vahingossa iholle, iho on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava perusteellisesti vedellä.

Käyttökuntoon saattaminen

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Thiotepa Fresenius Kabi on saatettava käyttökuntoon 1,5 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Käytä ruiskua, jossa on neula, ja vedä ruiskuun aseptisesti 1,5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Thiotepa Fresenius Kabi on saatettava käyttökuntoon 10 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Käytä ruiskua, jossa on neula, ja vedä ruiskuun aseptisesti 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Injektoi ruiskun sisältö injektiopulloon kumitulpan läpi.

Poista ruisku ja neula, ja sekoita liuos manuaalisesti kääntelemällä injektiopulloa useamman kerran ylösalaisin.

Vain värittömät liuokset, joissa ei ole hiukkasia, saa käyttää. Käyttökuntoon saatetut liuokset voivat toisinaan näyttää opalisoilulta, ja tällaiset liuokset voidaan silti käyttää.

Jatkolaimennus infuusiopussissa

Käyttökuntoon saatettu liuos on hypotonista, ja se on jatkolaimennettava ennen potilaalle antamista 500 millilitralla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (1000 millilitralla, jos annos on yli 500 mg) tai sopivalla tilavuudella 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, jotta lopulliseksi tiotepapitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml.

Anto

Thiotepa Fresenius Kabi -infuusioneste pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole hiukkasia havaittavissa. Sakkaa sisältävät liuokset pitää hävittää.

Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen kestokatetri on huuhdeltava noin 5 millilitralla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Infuusioliuos on annettava potilaalle käyttämällä infuusiovälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin. Suodatus ei vaikuta liuoksen tehoon.

Hävittäminen

Thiotepa Fresenius Kabi -liuos on kertakäyttöistä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

15 mg: 38728
100 mg: 38729

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Thiotepa Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Vitt pulver eller kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thiotepa Fresenius Kabi 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 tiotepa måste ske under övervakning av läkare med erfarenhet av konditioneringsbehandling före hematopoetisk stamcellstransplantation.

Dosering

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

Doseringen för tiotepa 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, utan att total maximal kumulativ dos på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) överskrids 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid som konditioneringsbehandlingen pågår.

Pediatrisk 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 den tid 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 iakttas när tiotepa ges till patienter med nedsatt leverfunktion, särskilt vid svårt 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.

Administreringssätt

Thiotepa Fresenius Kabi måste administreras av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal som intravenös infusion under 2-4 timmar via en central venkateter.

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje 15 mg tiotepa-injektionsflaska måste beredas med 1,5 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 procent) 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 procent) för injektion användas för att uppnå en slutlig koncentration av tiotepa mellan 0,5 och 1 mg/ml. Anvisningar om beredning och ytterligare spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje 100 mg tiotepa-injektionsflaska måste 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 procent) 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 procent) för injektion användas för att uppnå en slutlig koncentration av tiotepa 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 spolas noggrant med vatten (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen.

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. Svår 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 erytrocyter, liksom behandling med tillväxtfaktorer som granulocytolonistimulerande 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 svårt nedsatt funktion. Vid behandling av dessa patienter rekommenderas att serumtransaminas, alkalisk fosfatas 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 iakttas hos patienter med tidigare hjärtsjukdomar och hjärtfunktionen måste kontrolleras regelbundet hos patienter som får tiotepa.

Försiktighet måste iakttas hos patienter med tidigare njursjukdomar och regelbundna kontroller av njurfunktionen ska övervägas under behandling med tiotepa.

Tiotepa kan orsaka lungtoxicitet som kan vara additiv till effekten av andra cytotoxiska medel (busulfan, fludarabin och cyklofosamid) (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 cyklofosamid när båda läkemedlen förekommer under samma konditioneringsbehandling. Tiotepa måste alltid ges efter avslutad infusion med cyklofosamid (se avsnitt 4.5).

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

Som de flesta alkylterande 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).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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 immunosuppressiva 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 immunosupprimerade 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 immunosuppression med risk för lymfproliferation.

Alkylerande kemoterapeutiska medel, inklusive tiotepa, hämmar pseudokolinesteras i plasma med mellan 35 procent och 70 procent. 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/Preventivmedel för män och 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 tiotepa 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 tiotepa.

Fertilitet

Som de flesta alkylerande medel kan tiotepa leda till nedsatt fertilitet hos både män och kvinnor. Manliga patienter bör ansöka om frysförvaring av spermier före behandlingen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tiotepa har en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det är sannolikt att vissa biverkningar av tiotepa 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 observerats 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	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Behandlingsrelaterad sekundär malignitet		
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni			
Immunsystemet	Akut transplantat-mot- värdssjukdom Kronisk transplantat- mot-värdssjukdom	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 störningar	Yrsel Huvudvärk Dimsyn Encefalopati Kramper Parestesi	Hjärnaneurysm Extrapyramidala störningar Kognitiva störningar Hjärnblödning		Leukoencefalopati
Ögon	Bindhinne- inflammation	Grå starr		
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel Ototoxicitet Tinnitus			
Hjärtat	Arytmi	Takykardi Hjärtsvikt	Kardiomyopati Myokardit	
Blodkärl	Lymfödem Hypertoni	Blödning Emboli		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Idiopatiskt pneumonisyndrom Epistaxis	Lungödem Hosta Pneumonit	Hypoxi	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
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- rubbnings- Erythrodermisk psoriasis	Svåra toxiska hudreaktioner inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Myalgi Ledvärk			
Njurar och urinvägar	Hemorragisk cystit	Dysuri Oliguri Njursvikt Cystit Hematuri		
Reproduktions- organ och bröstkörtel	Azoospermi Utebliven menstruation Vaginalblödning	Klimakteriesymtom Infertilitet hos kvinnor Infertilitet hos män		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Pyrexia Asteni Frossa Generaliserat ödem Inflammation vid injektionsstället Smärta vid injektionsstället Slemhinne- inflammation	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 infektionsmottaglighet Sepsis	Trombocytopen purpura	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Behandlingsrelaterad 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 störningar	Huvudvärk Encefalopati Kramper 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 Klåda Deskvamation Pigmenteringsrubbingar		Svåra toxiska hudreaktioner inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Hämmad tillväxt		
Njurar och urinvägar	Urinblåsrubbingar	Njursvikt Hemorragisk cystit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Pyrexia Slemhinneinflammation Smärta Multiorgansvikt		
Undersökningar	Förhöjt blodbilirubin Förhöjda transaminaser Förhöjt blodkreatinin Förhöjt aspartataminotransferas Förhöjt alaninaminotransferas	Förhöjt blodurea Onormala värden av serumelektrolyter Förhöjd protrombintidskvot	

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 via det nationella rapporteringssystemet:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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: Antineoplastiska medel, alkyliserande 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 immunosuppressiv och myeloablativ för att kunna bekämpa en värdreaktion mot transplantatet. På grund av tiotepas goda myeloablativa egenskaper förbättras mottagarens immunosuppression och myeloablation vilket gynnar engraftment. Detta kompenserar för förlusten av GVHD-relaterade GVL-effekter. Som alkyliserande 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: Konditioneringsbehandlingen med tiotepa har påvisats vara myeloablativa.

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

Återfall: I alla konditioneringsbehandlingen med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 60 procent eller lägre, vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt. I vissa av

de granskade konditioneringsbehandlingarna rapporterades även andelen återfall vara lägre än 60 procent efter 5 år.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 29 procent och 87 procent 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 procent och 29 procent. Rapporterade värden för TRM var mellan 0 procent och 21 procent 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 procent eller lägre, vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt. I vissa fall rapporterades andelen återfall vara 35 procent och 45 procent vid 5 respektive 6 år.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 30 procent och 87 procent 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 procent och 2 procent. Rapporterade värden för TRM var mellan 0 procent och 7,4 procent, 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 procent–100 procent) 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 procent och 24 procent).

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 procent eller lägre (vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt). I vissa fall rapporterades även andelen återfall vara lägre än 40 procent efter 5 och 10 år.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 31 procent och 81 procent 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 procent och 70 procent 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 procent och 57 procent. 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 procent och 84 procent 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 procent och 26,7 procent. Rapporterade värden för TRM låg mellan 0 procent och 18 procent 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 procent och 100 procent. Den hematologiska återhämtningen skedde inom förväntat tidsintervall.

Sjukdomsfri överlevnad: Procentandelar mellan 40 procent och 75 procent 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 procent och 44 procent. 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 procent och 100 procent med en uppföljning som varierade mellan 9,4 och 121 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Rapporterade värden för RRM låg mellan 0 procent och 2,5 procent. Rapporterade värden för TRM låg mellan 0 procent och 30 procent, 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 procent. Obetydlig bindning av tiotepa till gammaglobulin och minimal albuminbindning (10–30 procent) 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 CYP3A till den viktiga och aktiva metaboliten TEPA (trietylenfosforamid). Den totalt utsöndrade mängden tiotepa och dess identifierade metaboliter står för 54–100 procent 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 tiotepamerkapurat.

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, monoklorotepa och tiotepamerkapurat 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 procent för oförändrat läkemedel och monoklorotepa och 11 procent för TEPA och tiotepamerkapurat.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda populationer

Pediatrik 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.

Nedsatt njurfunktion

Effekterna av nedsatt njurfunktion på tiotepas eliminering har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion 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 rått. Tiotepa visade sig försämra fertiliteten och störa spermatogenesisen hos hanmöss, samt försämra ovariefunktionen hos honmöss. Det var teratogent hos mus och rått, 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

Natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Tiotepa är instabilt i surt medium.

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
15 månader

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
2 år

Efter beredning

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

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har visats i 24 timmar vid 2 °C–8 °C och i 4 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsvillkor före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

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

Efter beredning och spädning

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
6 ml rörformad injektionsflaska av klarglas med klorobutylgummipropp och grön flip-off-försegling av aluminium. Förpackning innehållande 1 injektionsflaska.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
10 ml rörformad injektionsflaska av klarglas med klorobutylgummipropp och blå flip-off-försegling av aluminium. Förpackning innehållande 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Iordningställande av Thiotepa Fresenius Kabi

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

Liksom när det gäller andra cytotoxiska substanser, måste försiktighet iakttagas vid hantering och beredning av lösningar av tiotepa 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 tiotepalösning oavsiktligt kommer i kontakt med huden, måste huden omedelbart och noggrant tvättas med tvål och vatten. Om tiotepa oavsiktligt kommer i kontakt med slemhinnor, måste de spolas rikligt med vatten.

Beredning

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Thiotepa Fresenius Kabi måste beredas 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.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Thiotepa Fresenius Kabi måste beredas 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 och kan fortfarande användas.

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 injektionsvätska (1 000 ml om dosen överstiger 500 mg) eller med en lämplig volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för att uppnå en slutlig tiotepakoncentration mellan 0,5 mg/ml och 1 mg/ml.

Administrering

Infusionslösningen med Thiotepa Fresenius Kabi 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 %) injektionsvätska, lösning.

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 Fresenius Kabi är enbart avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15 mg: 38728

100 mg: 38729

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.4.2023