CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thiotepa MSN, 15 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Thiotepa MSN, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Thiotepa MSN, 15 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Jedna fiolka z proszkiem zawiera 15 mg tiotepy.
Po rekonstytucji w 1,5 mL wody do wstrzykiwań każdy mL roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/mL).

Thiotepa MSN, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Jedna fiolka z proszkiem zawiera 100 mg tiotepy.
Po rekonstytucji w 10 mL wody do wstrzykiwań każdy mL roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/mL).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Thiotepa MSN jest wskazany w leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi:
- z napromienianiem całego ciała (ang. *total body irradiation*, TBI) lub bez, jako leczenie kondycjonujące przed allogenicznym lub autologicznym przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. *haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) w chorobach układu krwiotwórczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.
- w leczeniu guzów litych u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, kiedy właściwym leczeniem jest chemioterapia wysokodawkowa z następowym HPCT.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Produkt leczniczy Thiotepa MSN jest stosowany w różnych dawkach, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego lub guzami litymi przed HPCT.

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

Dorośli

AUTOLOGICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m^2 pc. na dobę (3,38 mg/kg mc. na dobę) do 300 mg/m^2 pc. na dobę (8,10 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m^2 pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHŁONIAK
Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m^2 pc. na dobę (3,38 mg/kg mc. na dobę) do 300 mg/m^2 pc. na dobę (8,10 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m^2 pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHŁONIAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)
Zalecana dawka wynosi 185 mg/m^2 pc. na dobę (5 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
SZPICZAK MNOGI
Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m^2 pc. na dobę (4,05 mg/kg mc. na dobę) do 250 mg/m^2 pc. na dobę (6,76 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m^2 pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 120 mg/m^2 pc. na dobę (3,24 mg/kg mc. na dobę) do 250 mg/m^2 pc. na dobę (6,76 mg/kg mc. na dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 2 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m^2 pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
RAK SUTKA
Zalecana dawka wynosi od 120 mg/m^2 pc. na dobę (3,24 mg/kg mc. na dobę) do 250 mg/m^2 pc. na dobę (6,76 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m^2 pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
GUZY OUN
Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m^2 pc. na dobę (3,38 mg/kg mc. na dobę) do 250 mg/m^2 pc. na dobę (6,76 mg/kg mc. na dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 3 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m^2 pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
RAK JAJNIKA
Zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc. na dobę (6,76 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na

dobę podawanej przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 500 mg/m^2 pc. (13,51 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
GUZY ZARODKOWE
Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m^2 pc. na dobę (4,05 mg/kg mc. na dobę) do 250 mg/m^2 pc. na dobę (6,76 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m^2 pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego
Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 185 mg/m^2 pc. na dobę (5 mg/kg mc. na dobę) do 481 mg/m^2 pc. na dobę (13 mg/kg mc. na dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHŁONIAK
Zalecana dawka w chłoniaku wynosi 370 mg/m^2 pc. na dobę (10 mg/kg mc. na dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
SZPICZAK MNOGI
Zalecana dawka wynosi 185 mg/m^2 pc. na dobę (5 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 185 mg/m^2 pc. (5 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
BIAŁACZKA
Zalecana dawka wynosi od 185 mg/m^2 pc. na dobę (5 mg/kg mc. na dobę) do 481 mg/m^2 pc. na dobę (13 mg/kg mc. na dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 1 do 2 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
TALASEMIA
Zalecana dawka wynosi 370 mg/m^2 pc. na dobę (10 mg/kg mc. na dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Dzieci i młodzież

AUTOLOGICZNY HPCT

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 150 mg/m^2 pc. na dobę (6 mg/kg mc. na dobę) do 350 mg/m^2 pc. na dobę (14 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 do 3 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1050 mg/m^2 pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
GUZY OUN
Zalecana dawka wynosi od 250 mg/m^2 pc. na dobę (10 mg/kg mc. na dobę) do 350 mg/m^2 pc. na dobę (14 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1050 mg/m^2 pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m^2 pc. na dobę (5 mg/kg mc. na dobę) do 250 mg/m^2 pc. na dobę (10 mg/kg mc. na dobę) w postaci jednej lub dwóch infuzji na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
BIAŁACZKA
Zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc. na dobę (10 mg/kg mc. na dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
TALASEMIA
Zalecana dawka wynosi od 200 mg/m^2 pc. na dobę (8 mg/kg mc. na dobę) do 250 mg/m^2 pc. na dobę (10 mg/kg mc. na dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
OPORNA CYTOPENIA
Zalecana dawka wynosi 125 mg/m^2 pc. na dobę (5 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 3 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHOROBY GENETYCZNE
Zalecana dawka wynosi 125 mg/m^2 pc. na dobę (5 mg/kg mc. na dobę) w pojedynczej infuzji na dobę podawanej przez 2 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
NIEDOKRWISTOŚĆ SIERPOWATOKRWINKOWA
Zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc. na dobę (10 mg/kg mc. na dobę) w postaci dwóch infuzji na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Tiotepa i jej metabolity są w niewielkim stopniu wydalane z moczem, dlatego u osób z niewydolnością nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie zaleca się modyfikacji dawki. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny stosowania tiotepy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością wątroby. Nie zaleca się modyfikacji dawki w przypadku przemijających zmian parametrów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Thiotepa MSN musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia w postaci infuzji dożylnej trwającej 2-4 godziny przy użyciu cewnika umieszczonego w żyle centralnej.
Każdą fiolkę z produktem leczniczym należy zrekonstytuować w 1,5 mL (Thiotepa MSN 15 mg) lub 10 mL (Thiotepa MSN 100 mg) jałowej wody do wstrzykiwań. Całkowitą objętość zrekonstytuowanych fiolek, która ma być wstrzyknięta, należy przed podaniem dodatkowo rozcieńczyć w 500 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) (1000 mL, jeśli dawka jest większa niż 500 mg). W przypadku dzieci, jeśli dawka jest mniejsza niż 250 mg, można użyć odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%), tak aby otrzymać produkt leczniczy Thiotepa MSN o stężeniu końcowym między 0,5 a 1 mg/mL. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i dalszego rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze i szczepionkami zawierającymi żywe wirusy i bakterie (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

Ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie, a czynność serca należy regularni monitorować u pacjentów otrzymujących tiotepę.

Ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami nerek w wywiadzie i należy rozważyć okresowe monitorowanie czynności nerek podczas leczenia tiotepą.

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

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

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ze szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane drobnoustroje (z wyjątkiem szczepionek przeciwko żółtej febrze), fenytoiną i fosfenytoiną (patrz punkt 4.5).

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

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

Podobnie jak większość środków alkilujących, tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia i nie powinni płodzić potomstwa w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Specyficzne interakcje z tiotepą
Nie wolno podawać żywych szczepionek bakteryjnych i wirusowych pacjentom leczonym chemioterapeutykami immunosupresyjnymi, a pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące

Wydaje się, że tiotepa jest metabolizowana z udziałem CYP2B6 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie leku z inhibitorami CYP2B6 (na przykład klopidogrel i tyklopidyna) lub CYP3A4 (na przykład azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i inhibitory proteazy) może prowadzić do zwiększenia stężenia tiotepy w osoczu i potencjalnego zmniejszenia stężenia aktywnego metabolitu TEPA. Jednoczesne podawanie induktorów cytochromu P450 (takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital) może prowadzić do zwiększenia metabolizmu tiotepy i w rezultacie do podwyższenia stężenia jej aktywnego metabolitu w osoczu. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i tych produktów leczniczych należy dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta.

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

Przeciwwskazania dotyczące jednoczesnego stosowania
Szczepionka przeciwko żółtej febrze: ryzyko śmiertelnej ogólnoustrojowej choroby wywołanej szczepieniem.

Ogólnie rzecz biorąc, szczepionek zawierających żywe wirusy i bakterie nie wolno podawać pacjentom otrzymującym immunosupresyjny lek chemioterapeutyczny i muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem.

Niezalecane jednoczesne stosowanie
Szczepionki zawierające żywe atenuowane drobnoustroje (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ryzyko ogólnoustrojowej, możliwie śmiertelnej choroby. Ryzyko zwiększa się u osób, u których z powodu choroby podstawowej doszło już do immunosupresji.

Jeśli to możliwe, w zastępstwie należy zastosować inaktywowaną szczepionkę wirusową (poliomyelitis).

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

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć
Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia tiotepą. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy. Mężczyźni nie powinni dopuścić do spłodzenia dziecka w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu (patrz punkt 5.3).

Ciąża

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Thiotepa MSN wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Możliwe, że niektóre działania niepożądane tiotepy, takie jak zawroty głowy, bóle głowy i niewyraźne widzenie, mogą zaburzać te czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Ciężkie działania toksyczne dotyczące układu hematologicznego, wątroby i układu oddechowego zostały uznane za spodziewane skutki leczenia kondycjonującego i procesu przeszczepu. Obejmują one zakażenia i chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus host disease*, GvHD), które, chociaż nie bezpośrednio związane z leczeniem, były głównymi przyczynami chorobowości i śmiertelności, zwłaszcza w przypadku allogenicznych HPCT.
Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania różnych schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę to: zakażenia, cytopenia, ostra GvHD, przewlekła GvHD, zaburzenia żołądka i jelit, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie błon śluzowych.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dorośli

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

(≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na zakażenia Posocznica		Zespół wstrząsu toksycznego	
Nowotwory, łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia Trombocytopenia Neutropenia z gorączka Niedokrwistość Pancytopenia Granulocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	Nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność przysadki mózgowej		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt Zmniejszony apetyt Hiperglikemia			
Zaburzenia psychiczne	Stan dezorientacji Zaburzenia stanu psychicznego	Niepokój	Majaczenie Nerwowość Omamy Pobudzenie	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy Niewyraźne widzenie Encefalopatia Drgawki Zaburzenia czucia	Tętniak wewnątrzczaszkowy Zaburzenia pozapiramidowe Zaburzenia funkcji poznawczych Krwotok mózgowy		Leukoencefalopatia
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Zaćma		
Zaburzenia ucha i błędnika	Osłabienie słuchu Ototoksyczność Szumy uszne			

Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca	Tachykardia Niewydolność serca	Kardiomiopatia Zapalenie mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk limfatyczny Nadciśnienie tętnicze	Krwotok Zator		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Idiopatyczne zapalenie płuc Krwawienia z nosa	Obrzęk płuc Kaszel Zapalenie pęcherzyków płucnych	Niedotlenienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zapalenie przełyku Wymioty Biegunka Niestrawność Ból brzucha Zapalenie jelit Zapalenie jelita grubego	Zaparcie Perforacja przewodu pokarmowego Niedrożność jelit	Owrzodzenie przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych Powiększenie wątroby Żółtaczka			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Łysienie	Rumień	Zaburzenia pigmentacji Erytrodermia łuszczycowa	Ciężkie, toksyczne reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból mięśni Ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	Problemy z oddawaniem moczu Oliguria Niewydolność nerek Zapalenie pęcherza moczowego Krwiomocz		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak plemników w ejakulacie Brak miesiączki Krwawienie z macicy	Objawy menopauzalne Niepłodność u kobiet Niepłodność u mężczyzn		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Osłabienie Dreszcze Obrzęki uogólnione Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia Ból w miejscu wstrzyknięcia Zapalenie błon śluzowych	Niewydolność wielonarządowa Ból		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		

Dzieci i młodzież

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na zakażenia Posocznica	Plamica małopłytkowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem	

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia Neutropenia z gorączką Niedokrwistość Pancytopenia Granulocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi		
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność przysadki mózgowej Niedorozwój gonad Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia stanu psychicznego	Zaburzenia psychiczne wywołane ogólnym stanem zdrowia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Encefalopatia Drgawki Krwotok mózgowy Zaburzenia pamięci Niedowład	Ataksja	Leukoencefalopatia
Zaburzenia ucha i błędnika	Osłabienie słuchu		
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca	Niewydolność sercowo-naczyniowa Niewydolność serca	
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok	Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Idiopatyczne zapalenie płuc Krwotok płucny Obrzęk płuc Krwawienia z nosa Niedotlenienie Zatrzymanie oddychania	Tętnicze nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Wymioty Biegunka Ból brzucha	Zapalenie jelit Niedrożność jelit	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych	Niewydolność wątroby	

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia związanego z przedawkowaniem tiotepy. Najważniejsze działania niepożądane spodziewane w przypadku przedawkowania to ablacja szpiku kostnego i pancytopenia.
Nie jest znane antidotum na przedawkowanie tiotepy.
Należy uważnie monitorować stan hematologiczny i zastosować skuteczne środki podtrzymujące w zależności od wskazań leczniczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Autologiczny HPCT

Choroby układu krwiotwórczego
Przeszczep: Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.
Przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival, DFS): Wynosi 43% po pięciu latach, co potwierdza, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HTCP stanowią skuteczną strategię leczenia u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano 60% lub mniejszy odsetek nawrotów po ponad roku, co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności. W niektórych ocenionych schematach leczenia kondycjonującego obserwowano także mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po pięciu latach.
Ogólne przeżycie (ang. overall survival, OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 29% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 22 do 63 miesięcy.
Śmiertelność związana z leczeniem (ang. regimen related mortality, RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (ang. transplant related mortality, TRM): Wykazano wartości RRM w zakresie 2,5%-29%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 21% po roku, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.
Guzy lite
Przeszczep: Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.
Przeżycie wolne od choroby (DFS): Odsetki zgłaszane w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z guzami litymi.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę wykazano mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po ponad roku, co jest uznawane przez lekarzy za próg

potwierdzenia skuteczności leku. W niektórych przypadkach wykazano 35% i 45% wskaźniki nawrotu, odpowiednio po 5 i 6 latach.
Ogólne przeżycie: Ogólne przeżycie wyniosło od 30% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 11,7 do 87 miesięcy.
Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i *śmiertelność związana z przeszczepem (TRM)*: Wartości RRM wyniosły od 0% do 2%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 7,4%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z guzami litymi.

Allogeniczny HPCT

Choroby układu krwiotwórczego
Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego (92-100%) i uznano, że doszło do nich w spodziewanym czasie. Zatem można uznać, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę prowadzą do ablacji szpiku kostnego.
GvHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi): we wszystkich ocenionych schematach leczenia kondycjonującego odsetki występowania ostrej GvHD w stopniu III-IV były niskie (od 4% do 24%).
P*rzeżycie wolne od choroby (DFS)*: Odsetki zgłaszane po okresie obserwacji dłuższym niż 1 rok i trwającym do 5 lat potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po allogenicznych HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę wykazano niższy niż 40% odsetek nawrotów (co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności) W niektórych przypadkach wykazano niższe niż 40% wskaźniki nawrotu również po 5 i po 10 latach.
Ogólne przeżycie: Ogólne przeżycie mieściło się w zakresie od 31% do 81% w okresie obserwacji trwającym od 7,3 do 120 miesięcy.
Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i *śmiertelność związana z przeszczepem (TRM)*: wykazano niskie wartości, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w allogenicznych HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Dzieci i młodzież

Autologiczny HPCT

Guzy lite
Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.
Przeżycie wolne od choroby (DFS): DFS mieściło się w zakresie od 46% do 70% w okresie obserwacji trwającym od 36 do 57 miesięcy. Biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu guzów litych wysokiego ryzyka, wyniki DFS potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z guzami litymi.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 33% do 57% po 12-57 miesiącach. Biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu nawrotu choroby lub źle rokujących guzów litych, wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.
Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 17% do 84% w okresie obserwacji od 12,3 do 99,6 miesiąca.
Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 26,7%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 18%, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznych HPCT u dzieci i młodzieży z guzami litymi.

Allogeniczny HPCT

Choroby układu krwiotwórczego
Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich ocenianych schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę ze skutecznością sięgającą 96%-100%. Poprawa hematologiczna wystąpiła w oczekiwanym czasie.
Przeżycie wolne od choroby (DFS): Wykazano 40%-75% DFS w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok. Wyniki DSF potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po allogenicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 15% do 44%. Wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę we wszystkich chorobach układu krwiotwórczego.
Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 50% do 100% w okresie obserwacji od 9,4 do 121 miesięcy.
Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 2,5%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 30%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w allogenicznych HPCT u dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Dystrybucja
Tiotepa jest środkiem o wysokiej lipofilności. Po podaniu dożylnym stężenia substancji czynnej w osoczu odpowiadają modelowi dwukompartmentowemu z fazą szybkiej dystrybucji. Objętość dystrybucji tiotepy jest duża i wynosi od 40,8 L/m^2 do 75 L/m^2, co oznacza dystrybucję w całkowitej ilości wody w organizmie. Wydaje się, że objętość dystrybucji tiotepy jest niezależna od podanej dawki. Frakcja niezwiązana z białkami osocza wynosi 70-90%; wykryto nieistotne wiązanie tiotepy z gamaglobulinami i minimalne wiązanie z albuminami (10-30%).
Po podaniu dożylnym ekspozycja OUN na produkt leczniczy jest prawie taka sama jak ta uzyskana w osoczu; średni stosunek wartości AUC w OUN do wartości AUC w osoczu dla tiotepy wynosi 0,93. Stężenia TEPA, pierwszego wykrytego aktywnego metabolitu tiotepy, w OUN i osoczu przewyższają stężenia składnika macierzystego.

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

Eliminacja
Całkowity klirens tiotepy wynosi od 11,4 do 23,2 L/h/m^2. Okres półtrwania wynosi od 1,5 do 4,1 godziny. Wszystkie wykryte metabolity: TEPA, monochlorotepa i tiotepa-kwas merkapturanowy są wydalane z moczem. Wydalanie tiotepy i TEPA z moczem jest niemal całkowicie zakończone

odpowiednio po 6 i 8 godzinach. Średnie odzyskiwanie tiotepy i jej metabolitów z moczu wynosi 0,5% dla niezmienionego produktu leczniczego i monochlorotepa i 11% dla TEPA i kompleksu tiotepa-kwas merkapturanowy.

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Wydaje się, że farmakokinetyka dużych dawek tiotepy u dzieci w wieku od 2 do 12 lat nie różni się od farmakokinetyki u dzieci otrzymujących 75 mg/m^2 lub u osób dorosłych otrzymujących podobne dawki leku.

Zaburzenia czynności nerek
Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności nerek na eliminację tiotepy.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Thiotepa MSN jest niestabilny w środowisku kwaśnym.
Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
2 lata.

Po rekonstytucji
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu po rekonstytucji przez 8 godzin przy przechowywaniu w temperaturze 2°C-8°C.

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu po rozcieńczeniu przez 24 godziny przy przechowywaniu w temperaturze 2°C-8°C i przez 4 godziny przy przechowywaniu w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka
Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).
Nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 mg:
Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 3 mL z korkiem z gumy bromobutylowej, zamknięta aluminiowym wieczkiem typu flip-off z czerwoną plastikową nakładką, zawierająca 15 mg tiotepy.
Wielkość opakowania: 1 fiolka

100 mg:
Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 mL z korkiem z gumy bromobutylowej, zamknięta aluminiowym wieczkiem typu flip-off, z pomarańczową plastikową nakładką, zawierająca 100 mg tiotepy.
Wielkość opakowania: 1 fiolka

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

Przygotowanie produktu leczniczego Thiotepa MSN
Należy stosować się do procedur właściwego przygotowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Wszelkie procedury przenoszenia wymagają dokładnego przestrzegania zasad aseptyki, szczególnie zalecane jest używanie boksu z laminarnym przepływem powietrza i wyciągiem. Podobnie jak w przypadku innych substancji cytotoksycznych należy zachować ostrożność podczas podawania i przygotowywania roztworu produktu leczniczego Thiotepa MSN, aby uniknąć przypadkowego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi. Przypadkowy kontakt z tiotepą może wywołać reakcje miejscowe. Podczas przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się stosowanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie obmyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody.

Rekonstytucja
Produkt leczniczy Thiotepa MSN, 15 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy rozpuścić w 1,5 mL jałowej wody do wstrzykiwań. Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę należy pobrać 1,5 mL jałowej wody do wstrzykiwań z zachowaniem warunków aseptyki.
Produkt leczniczy Thiotepa MSN, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy rozpuścić w 10 mL jałowej wody do wstrzykiwań. Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę należy pobrać 10 mL jałowej wody do wstrzykiwań z zachowaniem warunków aseptyki.

Należy wstrzyknąć zawartość strzykawki do fiolki przez gumowy korek
Należy usunąć strzykawkę i igłę, i wymieszać, wielokrotnie obracając.

Rekonstytuowane roztwory mogą czasami wykazywać opalescencję lub małe aglomerowane spolimeryzowane cząstki z powodu polimeryzacji tiotepy, która jest nieodłączną właściwością tego produktu, takie roztwory mogą być nadal używane do dalszego rozcieńczania w worku infuzyjnym.

Dalsze rozcieńczanie w worku do infuzji
Przygotowany roztwór jest hipotoniczny i przed podaniem musi być ponownie rozcieńczony w 500 mL roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań (1000 mL, jeśli dawka jest większa niż 500 mg) lub w odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) tak, aby otrzymać produkt leczniczy Thiotepa MSN o końcowym stężeniu między 0,5 a 1 mg/mL.

Sposób podawania
Roztwór do infuzji produktu leczniczego Thiotepa MSN należy obejrzeć przed podaniem, czy nie zawiera stałych cząstek.
Intensywność opalescencji lub aglomeracji cząstek ulegnie drastycznemu zmniejszeniu i zniknie na dalszym etapie rozcieńczania w worku infuzyjnym, wskazując, że nie są to obce cząstki. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek cząstek w rozcieńczonym roztworze, rozcieńczony roztwór należy usunąć. Roztwór do infuzji musi być podawany pacjentom za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr liniowy 0,2 µm. Filtrowanie nie ma wpływu na siłę działanie roztworu.

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

Usuwanie
Produkt leczniczy Thiotepa MSN jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MSN Labs Europe Limited
KW20A Corradino Park
Paola, PLA 3000
Malta

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15 mg - pozwolenie nr: 29245
100 mg - pozwolenie nr: 29246

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2025-08-11

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-08-20