

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Thiotepa medac 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
Thiotepa medac 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Thiotepa medac 15 mg

15 mg tiotepát tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.  
1,5 ml injekciókhoz való vízzel való feloldását követően az oldat milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).

### Thiotepa medac 100 mg

100 mg tiotepát tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.  
10 ml injekciókhoz való vízzel való feloldását követően az oldat milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.  
Fehér, kristályos por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Thiotepa medac, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva javallott:

- egésztest-besugárzással (total body irradiation, TBI) vagy anélkül, allogén vagy autológ haemapoeticus őssejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően kondicionáló kezelésként, hematológiai betegségekben szenvedő felnőttek, serdülők és gyermekek számára;
- szolid tumorok kezelésére felnőtt, serdülő- és gyermekkorú betegek számára, amennyiben a HPCT-vel támogatott nagy dózisú kemoterápia alkalmas a szolid tumor kezelésére.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Thiotepa medac alkalmazását a haemapoeticus őssejt-transzplanciót megelőző kondicionáló kezelésben jártas orvosnak kell felügyelnie.

#### Adagolás

A Thiotepa medac-ot eltérő dózisokban – a hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél – a HPCT-t megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

A Thiotepa medac adagolása – felnőtt, serdülő- és gyermekkorú betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

## *Felnőttek*

### *Autológ HPCT*

#### Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

#### **Lymphoma**

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m<sup>2</sup>-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 900 mg/m<sup>2</sup>-t (24,32 mg/ttkg).

#### **Központi idegrendszeri lymphoma**

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

#### **Myeloma multiplex**

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

#### Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 2, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

#### **Emlődaganat**

Az ajánlott dózis napi 120 mg/m<sup>2</sup>-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban, 3, de legfeljebb 5 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 800 mg/m<sup>2</sup>-t (21,62 mg/ttkg).

#### **Központi idegrendszeri daganatok**

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, 3, de legfeljebb 4 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

### **Petefészek daganat**

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup> (6,76 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 500 mg/m<sup>2</sup>-t (13,51 mg/ttkg).

### **Csírsejt tumorok**

Az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 750 mg/m<sup>2</sup>-t (20,27 mg/ttkg).

### *Allogén HPCT*

#### Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m<sup>2</sup>-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed, napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 555 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

### **Lymphoma**

Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### **Myeloma multiplex**

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban, az allogén HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 185 mg/m<sup>2</sup>-t (5 mg/ttkg).

### **Leukaemia**

Az ajánlott dózis napi 185 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m<sup>2</sup>-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed, napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 555 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

### **Thalassaemia**

Az ajánlott dózis napi 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 370 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### Gyermekek és serdülők

#### *Autológ HPCT*

#### Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 150 mg/m<sup>2</sup>-től (6 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m<sup>2</sup>-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban, 2, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 1050 mg/m<sup>2</sup>-t (42 mg/ttkg).

### **Központi idegrendszeri daganatok**

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup>-től (10 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m<sup>2</sup>-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az autológ HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg az 1050 mg/m<sup>2</sup>-t (42 mg/ttkg).

### *Allogén HPCT*

#### Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup>-től (5 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (10 mg/ttkg/nap) terjed, napi egy infúzióban vagy két infúzióra elosztva, egy napon, de legfeljebb 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt beadva, függően attól, hogy milyen kemoterápiás gyógyszerekkel alkalmazzák kombinációban, illetve szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 375 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

### **Leukaemia**

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 250 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### **Thalassaemia**

Az ajánlott dózis napi 200 mg/m<sup>2</sup>-től (8 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m<sup>2</sup>-ig (10 mg/ttkg/nap) terjed, napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 250 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg)

### **Refrakter cytopenia**

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban, 3 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 375 mg/m<sup>2</sup>-t (15 mg/ttkg).

### **Genetikai kórképek**

Az ajánlott dózis napi 125 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/ttkg/nap), napi egyszeri infúzióban, 2 egymást követő napon, az allogén HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 250 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### **Sarlósejtes anaemia**

Az ajánlott dózis napi 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/ttkg/nap), napi két infúzióra elosztva, az allogén HPCT előtt beadva, szem előtt tartva azt, hogy a kondicionáló kezelés egész ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 250 mg/m<sup>2</sup>-t (10 mg/ttkg).

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a tiotepa és metabolitjai kis mértékben választódnak ki a vizeletbe, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem javasolt. Ajánlott azonban a gyógyszer elővigyázatos alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik már a kezelés megkezdése előtt májkárosodásban szenvednek, különösen azoknál, akiknél ez súlyos fokú. Átmeneti májfunkciós eltérések esetén dózismódosítás nem javasolt (lásd 4.4 pont).

## *Idősek*

A tiotepa alkalmazását idős betegek vonatkozásában célzottan nem vizsgálták. A klinikai vizsgálatokban azonban a 65 év feletti betegek egy része azonos kumulatív dózist kapott, mint a többi beteg. A dózis módosítását nem tartották szükségesnek.

## Az alkalmazás módja

A Thiotepa medac-ot szakképzett egészségügyi dolgozónak kell beadnia centrális vénás kanülön keresztül, 2-4 órán át tartó infúzióban.

### *Thiotepa medac 15 mg*

Az injekciós üveg tartalmát a Thiotepa medac 15 mg esetében 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

### *Thiotepa medac 100 mg*

Az injekciós üveg tartalmát a Thiotepa medac 100 mg esetében 10 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

A feloldott teljes mennyiséget a beadás előtt 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal kell tovább hígítani (amennyiben a dózis nagyobb, mint 500 mg, akkor 1000 ml-rel). Gyermekek esetén, ha a dózis kisebb, mint 250 mg, akkor annyi 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot kell használni, hogy a Thiotepa medac végkoncentrációja 0,5 és 1 mg/ml között legyen. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és továbbhígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### *A készítménnyel való műveleteket és a beadást megelőző óvintézkedések*

A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni (lásd 6.6 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

Együttes alkalmazása sárgaláz elleni, valamint élő vírust, illetve baktériumokat tartalmazó vakcinákkal (lásd 4.5 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az ajánlott adagban és gyakorisággal alkalmazott tiotepa-kezelés következményeként az összes betegnél erőteljes myelosuppressio alakul ki. Súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármilyen kombinációja kialakulhat. A kezelés alatt, valamint az értékek rendeződéséig gyakran kell teljes vérképet készíteni, beleértve a differenciált fehérvérsejtszám és thrombocytaszám meghatározását. Orvosilag indokolt esetben thrombocyta-szuszenziót vagy vértranszfúziót kell adni, illetve növekedési faktorokat, mint például a granulocyta-kolónia-stimuláló faktort (G-CSF) kell alkalmazni. A tiotepával történő kezelés alatt és a transzplantációt követően legalább 30 napon keresztül javasolt a fehérvérsejt- és thrombocytaszám naponkénti ellenőrzése.

A neutropeniás időszak alatt a fertőzések megelőzése és kezelése céljából mérlegelendő (bakteriális, gombás, virális) fertőzés elleni szerek profilaktikus vagy empirikus használata.

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatossággal kell eljárni azoknál a betegeknél, akik már a kezelés megkezdése előtt májkárosodásban szenvednek, különösen azoknál, akiknél ez súlyos fokú. Ezen

betegek kezelésekor a hepatotoxicitás korai felismerése érdekében javasolt a szérum transzamináz, alkalikus foszfatáz és bilirubinszint transzplantációt követő rendszeres megfigyelése.

Azok a betegek, akik előzetes sugárterápiában, három vagy ennél több kemoterápiás ciklusban, vagy előzetes őssejt-transzplantációban részesültek, fokozottabban lehetnek kitéve a hepatikus veno-okkluzív betegség kockázatának (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében szívbetegség szerepel, és a tiotepát kapó betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a szív működését.

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében vesebetegség szerepel, és a veseműködés időszakos ellenőrzése mérlegelendő a tiotepával történő kezelés során.

A tiotepa pulmonalis toxicitást indukálhat, amely fokozhatja más citotoxikus anyagok (buszulfán, fludarabin és ciklofoszfamid) hatását (lásd 4.8 pont).

Korábbi agyi-, vagy craniospinalis besugárzás hozzájárulhat súlyos toxikus reakciók (pl. encephalopathia) kialakulásához.

A betegeket fel kell világosítani, hogy a tiotepa, mint ismert humán karcinogén, növeli a szekunder rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát.

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinával (kivéve a sárgaláz elleni vakcina), fenitoinnal és foszfenitoinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A tiotepát tilos ciklofoszfammal együtt adni, ha mindkét gyógyszer ugyanabban a kondicionáló kezelésben szerepel. A tiotepát bármiféle ciklofoszfamid-infúziót követően szabad csak beadni (lásd 4.5 pont).

A tiotepa és a CYP2B6- vagy CYP3A4-gátlók együttes alkalmazása során a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.5 pont).

Mint a legtöbb alkilező szer, a tiotepa is káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérhetnek spermium krioprezervációt, valamint a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem ajánlott gyermeket nemzeniük (lásd 4.6 pont).

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Specifikus interakciók a tiotepával

Élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegeknél beadni, és legalább 3 hónapnak el kell telnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

Úgy tűnik, hogy a tiotepa a CYP2B6 és a CYP3A4 izoenzimeken keresztül metabolizálódik. Együttes adása CYP2B6-gátlókkal (például klopidozról és tiklopidin) vagy CYP3A4-gátlókkal (például azol típusú gombaellenes szerek, makrolidok, mint pl. az eritromicin, a klaritromicin, a telitromicin és a proteáz-inhibitorok) növelheti a tiotepa plazmakoncentrációját, és potenciálisan csökkentheti a TEPA aktív metabolit szintjét. Együttes adása citokróm P450-induktorokkal (mint rifampicin, karpamazepin, fenobarbitál) növelheti a tiotepa metabolizmusának mértékét, ami az aktív metabolit emelkedett plazmakoncentrációjához vezet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni.

A tiotepa gyenge gátlója a CYP2B6-nak, ezáltal potenciálisan növelheti a CYP2B6 által metabolizált szubsztrátok, mint az ifoszfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz és ciklofoszfamid plazmakoncentrációját. A CYP2B6 katalizálja a ciklofoszfamid aktív formájává, 4-hidroxikiklofoszfamiddá (4-OHCP) való metabolikus átalakulását, így a tiotepával történő együttes adása az aktív 4-OHCP koncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit figyelemmel kell kísérni.

#### Együttes alkalmazása ellenjavallt a következőkkel

Sárgaláz elleni vakcina: fatális, generalizált, vakcina okozta oltási betegség kockázata.

Általánosságban, élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegeknél, és legalább 3 hónapnak kell eltelnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

#### Együttes alkalmazása nem javasolt a következőkkel

Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz elleni vakcinát): szisztémás, esetlegesen fatális betegség kockázata. A kockázat nagyobb azoknál a betegeknél, akik alapbetegségük következtében már immunszupprimáltak.

Amikor csak lehetséges, inaktivált vírust tartalmazó vakcina alkalmazása ajánlott (poliomyelitis).

Fenitoin: rohamok exacerbációjának kockázata a fenitoin emésztőrendszerből történő felszívódásának csökkenése miatt, amit a citotoxikus gyógyszerek okoznak, vagy a toxicitás fokozódásának kockázata és a citotoxikus gyógyszerek hatásosságának csökkenése a fenitoin okozta megnövekedett hepatikus metabolizmus következtében.

#### Együttes alkalmazása mérlegelendő a következőkkel

Ciklosporin, takrolimusz: lymphoproliferatio kockázatával járó excesszív immunoszuppresszió.

Az alkilező kemoterápiás szerek, beleértve a tiotepát, 35%-70%-ban gátolják a plazma pszeudokolinészterázokat. A szukcinil-kolin hatása 5-15 perccel elhúzódhat.

A tiotepát tilos ciklofoszfamidval együtt adni, ha mindkét gyógyszer ugyanabban a kondicionáló kezelésben szerepel. A tiotepát bármiféle ciklofoszfamid-infúziót követően szabad csak beadni.

A tiotepa együttes adása más mieloszuppresszív vagy mielotoxikus szerekkel (azaz ciklofoszfamid, melfalán, buszulfán, fludarabin, treoszulfán) fokozhatja a hematológiai mellékhatások kialakulásának kockázatát e gyógyszerek toxicitási profiljának átfedése miatt.

#### Minden citotoxikus anyagra jellemző interakció

A rosszindulatú daganatok esetén megnövekedett thrombotikus kockázat miatt gyakori az antikoaguláns kezelés alkalmazása. Mivel rosszindulatú daganatok esetén magas a koagulációs státusz intra-individuális variabilitása, valamint potenciális interakció lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, amennyiben a beteg orális antikoagulánsokkal való kezelése mellett döntenek, szükség van az INR (International Normalised Ratio) monitorozás gyakoriságának fokozására.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.

### Terhesség

A tiotepa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tiotepa, mint a legtöbb alkilező szer, embryofoetalis letalitást és teratogenitást okoz (lásd 5.3 pont). Következésképpen a tiotepa alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt.

## Szoptatás

Nem ismert, hogy a tiotepa kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Farmakológiai tulajdonságai és az anyatejjel táplált újszülött gyermekre / csecsemőre gyakorolt potenciális toxicitása miatt a tiotepával történő kezelés alatt a szoptatás ellenjavallt.

## Termékenység

Mint a legtöbb alkilező szer, a tiotepa káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. Férfi betegek számára a kezelés megkezdése előtt spermium krioprezerváció javasolt, és a kezelés ideje alatt és a kezelés befejeződése után egy évig nem javasolt a gyermeknemzés (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Thiotepa medac nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A tiotepa alkalmazása mellett jelentkező mellékhatások, mint például a szédülés, fejfájás és homályos látás befolyásolhatják ezeket a képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A tiotepa biztonságosságát klinikai vizsgálatokból származó publikált adatokban említett nemkívánatos események értékelésén keresztül vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban összesen 6588 felnőtt és 902 gyermek beteg kapott tiotepát kondicionáló kezelés részeként, haemopoeticus őssejt-transzplantációt megelőzően.

A hematológiai, hepatikus és respiratorikus rendszert érintő súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és transzplantációs folyamat várható következményeinek tekintették. Ide tartoznak a fertőzések és a graft versus host betegség (graft versus host disease, GvHD), amelyek ha nem is közvetlenül, de fő okai voltak a morbiditásnak és a mortalitásnak, különösen allogén HPCT során. A különböző, tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezelésekből leggyakrabban jelentkező mellékhatások a fertőzések, a cytopenia, az akut GvHD és a krónikus GvHD, a gastrointestinalis zavarok, a haemorrhagiás cystitis, és a nyálkahártya-gyulladás.

#### *Leukoencephalopathia*

A tiotepa alkalmazását követően leukoencephalopathia eseteit figyelték meg korábban többféle kemoterápiával, köztük metotrexáttal és sugárkezeléssel kezelt felnőtt, serdülő- és gyermekkorú betegeknél. Az esetek egy része halállal végződött.

#### Mellékhatások táblázatos összefoglalása

##### *Felnőttek*

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel, és melyek egy izolált esetnél gyakrabban fordultak elő felnőtt betegeknél, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).



Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis		Toxikus sokk szindróma	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Leukopenia Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség	Túlérzékenység		
Endokrin betegségek és tünetek		Hypopituitarismus		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Étvágycsökkenés Hyperglykaemia			
Pszichiátriai kórképek	Zavart állapot A mentális státusz változása	Szorongás	Delirium Idegesség Hallucináció Agitáció	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás Homályos látás Encephalopathia Konvulzió Paraesthesia	Intracranialis aneurisma Extrapyramidalis zavar Kognitív zavar Haemorrhagia cerebri		Leukoencephalopathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis	Cataracta		
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás Ototoxicitás Tinnitus			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Arrhythmia	Tachycardia Szívelgtelenség	Cardiomyopathia Myocarditis	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema Hypertonia	Haemorrhagia Embolia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Idiopathias pneumonia szindróma Epistaxis	Pulmonalis oedema Köhögés Pneumonitis	Hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Oesophagitis Hányás Diarrhoea Dyspepsia Hasi fájdalom Enteritis Colitis	Constipatio Gastrointestinalis perforáció Ileus	Gastrointestinalis fekély	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatikus venookkluzív betegség Hepatomegalia Sárgaság			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Pruritus Alopecia	Erythema	Pigmentációs zavar Erythrodermás psoriasis	Súlyos, toxicus bőrreakciók, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxicus epidermalis necrolysis eseteket is
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Myalgia Arthralgia			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haemorrhagiás cystitis	Dysuria Oliguria Vesekárosodás Cystitis Haematuria		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Azoospermia Amenorrhoea Vaginalis haemorrhagia	Menopauza tünetei Női infertilitás Férfi infertilitás		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Asthenia Hidegrázás Generalizált oedema	Többszervi elégtelenség Fájdalom		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
	Gyulladás az infúzió helyén Fájdalom az infúzió helyén Nyálkahártyagyulladás			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredménye	Testtömeg-növekedés A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzaminázszint A vér emelkedett amilázszintje	A vér emelkedett kreatininszintje A vér emelkedett karbamidszintje Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint A vér emelkedett alkalikusfoszfataz-szintje Emelkedett glutamát-oxalacetát-transzaminázszint		

#### Gyermekek és serdülők

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel és melyek egy izolált esetben gyakrabban fordultak elő serdülő- és gyermekkorú betegeknél, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis	Thrombocytopeniás purpura	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Endokrin betegségek és tünetek	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypothyreosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Hyperglykaemia		
Pszichiátriai kórképek	A mentális státusz változása	Az általános egészségügyi állapot következtében fellépő mentális zavar	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Encephalopathia Konvulzió Haemorrhagia cerebri Memóriazavar Paresis	Ataxia	Leukoencephalopathia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Hallászavar		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívmegállás	Cardiovascularis elégtelenség Szívégtelenség	
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Hypertonia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pneumonitis	Idiopathiás pneumonia szindróma Tüdővérzés Pulmonalis oedema Epistaxis Hypoxia Légzésleállás	Pulmonális artériás hipertónia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Hányás Diarrhoea Hasi fájdalom	Enteritis Bélelzáródás	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepaticus venookkluzív betegség	Májkárosodás	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Erythema Hámlás Pigmentációs zavar		Súlyos, toxicus bőrreakciók, beleértve a Stevens–Johnson-szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis eseteit is
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	A növekedés visszamaradása		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Húgyhólyagbetegségek	Veseelégtelenség Haemorrhagiás cystitis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Nyálkahártya-gyulladás Fájdalom Többszervi elégtelenség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredménye	A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzaminázszint A vér emelkedett kreatininszintje Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint	A vér emelkedett karbamidszintje A vér kóros elektrolitszintje A prothrombin idő megnövekedett aránya	

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére (a részleteket lásd alább).

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet  
Postafiók 450  
H-1372 Budapest  
Honlap: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

#### **4.9 Túlادagolás**

A tiotepa túlادagolásával nincs tapasztalat. A túlادagolás esetén várható legfontosabb mellékhatások a myeloablatio és a pancytopenia.

A tiotepának nincs ismert antidótuma.

A hematológiai státuszt szorosan figyelemmel kell kísérni, és ha orvosilag indokolt, határozott támogató intézkedéseket kell hozni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek, alkilező szerek, ATC kód: L01AC01

#### Hatásmechanizmus

A tiotepa egy polifunkcionális citotoxikus szer, amely kémiai és farmakológiai a mustárnitrogénnel rokon vegyület. A tiotepa radiomimetikus hatása feltételezhetően az etilén-imin gyökök felszabadulása során jelentkezik, amely, úgy, mint a sugárterápia során, felszakítja a DNS kötéseit, például az *N*-7-guanin alkilezésével, a purin bázis és a cukor közötti kötés feltörésével és az alkilezett guanin felszabadításával.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kondicionáló kezelésnek citoredukciót, és ideális esetben a betegség eradikációját kell kiváltania. A tiotepa dózislimitáló toxikus hatása a csontvelő-abláció, ami lehetővé teszi, hogy a HPCT infúzióval jelentős dóziseszkalációt lehessen elérni. Allogén HPCT esetén a kondicionáló kezelésnek kellő mértékben immunosuppresszív és myeloablatív hatásúnak kell lennie ahhoz, hogy megakadályozza a graft szervezet általi kilökődését. Erős myeloablatív tulajdonságainak köszönhetően, a tiotepa fokozza a recipiens immunosuppressziót és myeloablatiót, erősítve ezzel a sejtmegtapadást, ami kompenzálja a GvHD-hez kapcsolódó GvL hatások kiesését. Alkilező szerként a tiotepa gátolja legerőteljesebben az *in vitro* tumorsejt növekedést, a gyógyszerkoncentráció legkisebb mértékű növekedése mellett. Mivel a tiotepa a myelotoxikus dózis feletti dóziseszkaláció ellenére sem okoz extramedulláris toxicitást, ezért évtizedek óta alkalmazzák más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva autológ és allogén HPCT előtt. Az alábbiakban egy összefoglaló található a tiotepa hatásosságát alátámasztó, közzétett klinikai vizsgálatok eredményeiről.

#### *Autológ HPCT*

##### Hematológiai kórképek

*Sejtmegtapadás (engraftment)*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnek bizonyultak.

*Betegségmentes túlélés (disease free survival, DFS)*: a becsült 5 éves túlélés 43%, ami megerősíti, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT hatékony terápiás stratégia hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

*Relapszus*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél, a jelentések szerint, az 1 éven túli relapszus ráta 60% vagy ennél alacsonyabb volt, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintettek a hatásosság bizonyítása szempontjából. A vizsgált kondicionáló kezelések némelyikénél 60%-nál alacsonyabb relapszus rátáról is beszámoltak 5 év után.

*Teljes túlélés (overall survival, OS)*: Az OS értéke 22-63 hónapos utánkövetés esetén 29% és 87% közötti volt.

*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (regimen related mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (transplant related mortality, TRM)*: 2,5% és 29% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 21% közöttiek 1 év után, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

##### Szolid tumorok

*Sejtmegtapadás*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnek bizonyultak.

*Betegségmentes túlélés (DFS)*: Az 1 évnél hosszabb utánkövetés időszakos százalékos eredményei megerősítik, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT hatékony választás szolid tumoros betegek kezelésében.

*Relapszus*: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél, a jelentések szerint, az 1 éven túli relapszus ráta 60% vagy ennél alacsonyabb volt, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintettek a

hatásosság bizonyítása szempontjából. Néhány esetben 35%-os, illetve 45%-os relapszus rátáról számoltak be 5, illetve 6 év után.

*Teljes túlélés:* Az OS értéke 11,7-87 hónapos utánkövetés esetén 30% és 87% közötti volt.

*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* 0% és 2% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 7,4% közöttiek, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát szolid tumoros felnőttek esetén.

### *Allogén HPCT*

#### *Hematológiai kórképek*

*Sejtmegtapadás:* Az összes leírt kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás a megítélések szerint a várt időben megtörtént (92%-100%). Következésképpen elmondható, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívak.

*GvHD (graft versus host betegség):* a vizsgált kondicionáló kezelések mindegyikénél az akut III-IV-es stádiumú GvHD alacsony incidenciájú (4%-24%).

*Betegségmentes túlélés (DFS):* Az 1–5 éves utánkövetés időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

*Relapszus:* A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 40%-nál alacsonyabb volt (amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintettek a hatásosság bizonyítása szempontjából). Néhány esetben 40%-nál alacsonyabb relapszus rátáról is beszámoltak 5, illetve 10 év után.

*Teljes túlélés (OS):* Az OS értéke 31% és 81% közötti volt 7,3-120 hónapos utánkövetés esetén.

*Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (Regimen related mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (transplant related mortality, TRM):* alacsony értékekről számoltak be, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

### *Gyermekek és serdülők*

#### *Autológ HPCT*

#### *Szolid tumorok*

*Sejtmegtapadás:* Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelési protokollnál a sejtmegtapadás megtörtént.

*Betegségmentes túlélés (DFS):* a leírt vizsgálatokban a 36-57 hónapos utánkövetés során a DFS 46% és 70% közötti volt. Figyelembe véve, hogy a betegek magas rizikójú szolid tumorokban szenvedtek, a DFS eredmények megerősítik, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések és az azokat követő autológ HPCT biztonságos szolid tumoros gyermekeknél.

*Relapszus:* Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésben a relapszus ráta 12-57 hónap után 33% és 57% közötti volt. Figyelembe véve, hogy a betegek mindegyike recidív vagy rossz prognózisú szolid tumorokban szenved, ezek a ráták alátámasztják a tiotepa alapú kondicionáló kezelések hatásosságát.

*Teljes túlélés:* Az OS értéke 12,3-99,6 hónapos utánkövetés esetén 17% és 84% közötti volt.

*Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* 0% és 26,7% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 18% közöttiek voltak, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések biztonságosságát szolid tumoros gyermekeknél.

### *Allogén HPCT*

#### *Hematológiai kórképek*

*Sejtmegtapadás:* Az összes vizsgált, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás 96%-100%-os sikerrel megtörtént. A hematológiai paraméterek a várt időre rendeződtek.

*Betegségmentes túlélés (DFS):* Az 1 évnél hosszabb utánkövetés során 40-75%-os arányokról számoltak be. A DFS eredmények megerősítik, hogy az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó

kondicionáló kezelés hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő serdülők és gyermekek kezelésében.

*Relapszus:* Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelési protokoll esetén a relapszus ráta 15%-44% volt. Ezen adatok a hematológiai kórképek mindegyikénél alátámasztják a tiotepán alapuló kondicionáló kezelési protokollok hatásosságát.

*Teljes túlélés (OS):* Az OS értéke 9,4-121 hónapos utánkövetés esetén 50% és 100% közötti volt. *Kezelési protokollal összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM):* 0% és 2,5% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 30% közöttiek voltak, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő serdülőknél és gyermekeknél.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A tiotepa felszívódása a gastrointestinalis traktusból nem megbízható, savas közegben mutatott instabilitása miatt nem alkalmas szájon át történő alkalmazásra.

### Eloszlás

A tiotepa egy erősen lipofil vegyület. Intravénás beadását követően a hatóanyag plazmakoncentrációja egy két kompartmentes modellel írható le, gyors eloszlási szakasszal. A tiotepa eloszlási térfogata nagy, 40,8 l/m<sup>2</sup> és 75 l/m<sup>2</sup> közötti értékekről számoltak be, ami a test teljes vízterében való eloszlását jelzi. A tiotepa látszólagos eloszlási térfogata függetlennek tűnik a beadott dózis mennyiségétől. A fehérjékhez nem kötődő frakció a plazmában 70-90%; gamma-globulinhoz jelentéktelen mértékben, albuminhoz minimálisan kötődik (10-30%).

Intravénás beadását követően a liquor gyógyszerexpozíciója közel azonos a plazmáéval; a tiotepa liquorban mért AUC értékének a plazmában mért értékhez viszonyított átlagos aránya 0,93. A tiotepa első leírt aktív metabolitjának, a TEPA-nak, a liquorban és plazmában mért koncentrációja meghaladja az alapvegyület koncentrációját.

### Biotranszformáció

A tiotepa gyors és nagymértékű hepatikus metabolizmuson megy át, és metabolitjai a beadást követően 1 órán belül kimutathatók a vizeletben. A metabolitok aktív alkilező szerek, de szerepük a tiotepa daganatellenes hatásában tisztázásra szorul. A tiotepa oxidatív deszulfurizáción megy át a citokróm P450 CYP2B és CYP3A izoenzim családok segítségével, amelynek során a fő és aktív metabolit, a TEPA (trietilén-foszforamid) képződik. A tiotepa és azonosított metabolitjai az alkilező hatás 54–100%-áért felelősek, jelezve más alkilező metabolitok jelenlétét. A GSH konjugátumok *N*-acetilcisztein konjugátummá alakulása során GSH, ciszteinil-glicin és cisztein konjugátumok keletkeznek. Ezek a metabolitok nem találhatóak meg a vizeletben, és amennyiben keletkeznek, valószínűleg az epe választja ki őket, vagy köztes metabolitként gyorsan tiotepa-merkapturáttá alakulnak.

### Elimináció

A tiotepa teljes clearance értéke a 11,4–23,2 l/h/m<sup>2</sup> tartományba esett. Az eliminációs felezési idő 1,5 és 4,1 óra között változott. Az azonosított metabolitok, a TEPA, a monoklór-tepa és a tiotepa-merkapturát mind kiválasztódnak a vizelettel. A tiotepa 6 óra, a TEPA pedig 8 óra elteltével szinte teljesen kiválasztódik a vizelettel. A tiotepa és metabolitjainak vizeletből történő visszanyerése átlagosan 0,5% az alapvegyület és a monoklór-tepa esetén, illetve 11% a TEPA és a tiotepa-merkapturát esetén.

### Linearitás/nem-linearitás

Nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy magas dózisu tiotepa alkalmazása esetén a metabolikus clearance-mechanizmusok telítődnének.



## Különleges betegcsoportok

### *Gyermekek*

A nagy dózisú tiotepa farmakokinetikája 2-12 éves gyermekeknél nem mutat különbséget attól a hatástól, amit 75 mg/m<sup>2</sup> dózist kapó gyermekeknél vagy hasonló dózist kapó felnőtteknél tapasztaltak.

### *Vesekárosodás*

A vesekárosodás hatásait a tiotepa eliminációjára még nem értékelték.

### *Májkárosodás*

A májkárosodás hatásait a tiotepa metabolizmusára és eliminációjára még nem értékelték.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Nem végeztek konvencionális akut és ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokat.

Kimutatták a tiotepáról, hogy *in vitro* és *in vivo* genotoxikus, egerekben és patkányokban pedig karcinogén hatású.

A tiotepa károsítja a termékenységet és gátolja a spermatogenezist hím egerekben, illetve a petefészek-működést nőstény egerekben. Teratogénnek bizonyult egerekben és patkányokban, illetve magzatelhalást okozott nyulakban.

Ezeket a hatásokat az embereknél alkalmazottnál alacsonyabb dózisoknál figyelték meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Segédanyagokat nem tartalmaz.

### **6.2 Inkompatibilitások**

A Thiotepa medac savas közegben nem stabil.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Felbontatlan injekciós üveg

18 hónap.

#### Feloldást követően

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C – 8 °C-on 8 órán át igazolt.

#### Hígítást követően

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C – 8 °C-on 24 órán át, 25 °C-on pedig 4 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt a hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, és ami általában nem lehet hosszabb, mint a fent említett tárolási körülmények, ha a hígítás szabályozott és validált aseptikus körülmények között történt.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

### Felbontatlan injekciós üveg

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.  
Nem fagyasztható!

### Feloldást és hígítást követően

A feloldott és hígított gyógyszer tárolási feltételeit lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

### Thiotepa medac 15 mg

15 mg tiotepát tartalmazó, I-es típusú, átlátszó, (brómbutil) gumidugóval ellátott, semleges boroszilikát üvegből készült 2 ml-es injekciós üveg.

### Thiotepa medac 100 mg

100 mg tiotepát tartalmazó, I-es típusú, átlátszó, (brómbutil) gumidugóval ellátott, semleges boroszilikát üvegből készült 10 ml-es injekciós üveg.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

### A Thiotepa medac elkészítése

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az infúzió elkészítésének minden lépésénél szigorúan be kell tartani az aseptikus technikát, lehetőség szerint vertikális áramlású lamináris biztonsági fülke alkalmazásával. Mint más citotoxikus szer esetében, a Thiotepa medac oldat kezelése és elkészítése során is elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

### Feloldása

#### A 15 mg-os Thiotepa medac

A Thiotepa medac-ot 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.  
Tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívjon fel 1,5 ml injekcióhoz való steril vizet.

#### A 100 mg-os Thiotepa medac

A Thiotepa medac-ot 10 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.  
Tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívjon fel 10 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az injekciós üvegbe.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, majd az injekciós üveget kézben tartva és fel-le forgatva, tartalmát keverje össze.

Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni. Az elkészített oldatok alkalmanként opálösszé válhatnak; ennek ellenére ezeket az oldatokat be lehet adni.

### További hígítás az infúziós zsákban

Az elkészített oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid oldattal tovább kell hígítani (amennyiben a dózis nagyobb, mint 500 mg, akkor 1000 ml-rel), illetve annyi 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot kell használni, hogy a Thiotepa medac végkoncentrációja 0,5 és 1,0 mg/ml között legyen.

### Alkalmazás

A Thiotepa medac infúziós oldatot a beadás előtt vizsgálja meg szemrevételezéssel. Az üledéket tartalmazó oldatokat selejtezze le.

Minden infúzió előtt és után a tartósan behelyezett kanült át kell öblíteni körülbelül 5 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid oldattal.

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2 µm-es, beépített filterrel felszerelt infúziós szerelékelt kell használni. A szűrés nem módosítja az oldat hatását.

### Megsemmisítés

A Thiotepa medac egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ✘ ✘ (két keresztes)

**Osztályozás:** II./3. csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

*Thiotepa medac 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz*

OGYI-T-24198/01 1× I-es típusú injekciós üveg

*Thiotepa medac 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz*

OGYI-T-24198/02 1× I-es típusú injekciós üveg

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. február 24.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2023. február 24.