

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg  
Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg  
prášok na koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 15 mg tiotepy.  
Po rekonštitúcii s 1,5 ml vody na injekcie obsahuje každý ml roztoku 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

#### Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 100 mg tiotepy.  
Po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekcie obsahuje každý ml roztoku 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.  
Biely prášok alebo koláč.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Thiotepa Fresenius Kabi je v kombinácii s ďalšími chemoterapeutickými liekmi indikovaná:

- s ožarovaním celého tela (total body irradiation, TBI) alebo bez TBI ako prípravná liečba pred alogénnou alebo autológnu transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) pri hematologických ochoreniach u dospelých a pediatrických pacientov;
- keď vysokodávková chemoterapia s podporou HPCT je vhodná na liečbu solídnych nádorov u dospelých a pediatrických pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tiotepa sa musí podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s prípravnou liečbou pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek.

#### Dávkovanie

Tiotepa sa podáva pred HPCT v rôznych dávkach v kombinácii s ďalšími chemoterapeutickými liekmi u pacientov s hematologickými ochoreniami alebo so solídnyimi nádormi.

Dávkovanie tiotepy u dospelých a pediatrických pacientov je zhrnuté podľa typu HPCT (autológna alebo alogénna) a ochorenia.

## Dospelí

### *AUTOLÓGNA HPCT*

#### *Hematologické ochorenia*

Odporúčaná dávka pri hematologických ochoreniach je v rozsahu od 125 mg/m<sup>2</sup>/deň (3,38 mg/kg/deň) do 300 mg/m<sup>2</sup>/deň (8,10 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 až 4 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### LYMFÓM

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 125 mg/m<sup>2</sup>/deň (3,38 mg/kg/deň) do 300 mg/m<sup>2</sup>/deň (8,10 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 až 4 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### LYMFÓM CENTRÁLNEJ NERVOVEJ SÚSTAVY (CNS)

Odporúčaná dávka je 185 mg/m<sup>2</sup>/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### MNOHOPOČETNÝ MYELÓM

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 150 mg/m<sup>2</sup>/deň (4,05 mg/kg/deň) do 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### *Solidne nádory*

Odporúčaná dávka pri solídnych nádoroch je v rozsahu od 120 mg/m<sup>2</sup>/deň (3,24 mg/kg/deň) do 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (6,76 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 2 až 5 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### KARCINÓM PRSNÍKA

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 120 mg/m<sup>2</sup>/deň (3,24 mg/kg/deň) do 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 až 5 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### NÁDORY CNS

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 125 mg/m<sup>2</sup>/deň (3,38 mg/kg/deň) do 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (6,76 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 3 až 4 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### OVARIÁLNY KARCINÓM

Odporúčaná dávka je 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

## NÁDORY ZÁRODOČNÝCH BUNIEK

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 150 mg/m<sup>2</sup>/deň (4,05 mg/kg/deň) do 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

### *ALOGÉNNA HPCT*

#### *Hematologické ochorenia*

Odporúčaná dávka pri hematologických ochoreniach je v rozsahu od 185 mg/m<sup>2</sup>/deň (5 mg/kg/deň) do 481 mg/m<sup>2</sup>/deň (13 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 1 až 3 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### LYMFÓM

Odporúčaná dávka pri lymfóme je 370 mg/m<sup>2</sup>/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### MNOHOPOČETNÝ MYELÓM

Odporúčaná dávka je 185 mg/m<sup>2</sup>/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### LEUKÉMIA

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 185 mg/m<sup>2</sup>/deň (5 mg/kg/deň) do 481 mg/m<sup>2</sup>/deň (13 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 1 až 2 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### TALASÉMIA

Odporúčaná dávka je 370 mg/m<sup>2</sup>/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

### Pediatrická populácia

#### *AUTOLÓGNA HPCT*

#### *Solidne nádory*

Odporúčaná dávka pri solídnych nádoroch je v rozsahu od 150 mg/m<sup>2</sup>/deň (6 mg/kg/deň) do 350 mg/m<sup>2</sup>/deň (14 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 až 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### NÁDORY CNS

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (10 mg/kg/deň) do 350 mg/m<sup>2</sup>/deň (14 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť

celková maximálna kumulatívna dávka 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

### *ALOGÉNNA HPCT*

#### *Hematologické ochorenia*

Odporúčaná dávka pri hematologických ochoreniach je v rozsahu od 125 mg/m<sup>2</sup>/deň (5 mg/kg/deň) do 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 1 až 3 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### **LEUKÉMIA**

Odporúčaná dávka je 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### **TALASÉMIA**

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 200 mg/m<sup>2</sup>/deň (8 mg/kg/deň) do 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### **REFRAKTÉRNA CYTOPÉNIA**

Odporúčaná dávka je 125 mg/m<sup>2</sup>/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### **GENETICKÉ OCHORENIA**

Odporúčaná dávka je 125 mg/m<sup>2</sup>/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

#### **KOSÁČIKOVITÁ ANÉMIA**

Odporúčaná dávka je 250 mg/m<sup>2</sup>/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže tiotepa a jej metabolity sa slabo vylučujú močom, u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou insuficienciou obličiek sa neodporúča úprava dávky. Odporúča sa však opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcia pečene*

Tiotepa sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže tiotepa sa metabolizuje najmä v pečeni, pri použití tiotepy u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie pečene, najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkciou pečene, je potrebná opatrnosť. Pri prechodných zmenách pečenných parametrov sa neodporúča úprava dávky (pozri časť 4.4).

#### *Starší pacienti*

Podávanie tiotepy starším pacientom sa špecificky neskúmalo. V klinických štúdiách však časť pacientov starších ako 65 rokov dostávala rovnakú kumulatívnu dávku ako iní pacienti. Úprava dávky sa nepovažovala za potrebnú.

## Spôsob podávania

Thiotepu Fresenius Kabi musí podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník ako 2- až 4-hodinovú intravenóznú infúziu cez centrálny venózný katéter.

### **Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok**

Obsah každej injekčnej liekovky s 15 mg tiotepy sa musí rekonštituovať s 1,5 ml sterilnej vody na injekcie. Celkový objem rekonštituovaného obsahu liekoviek, ktorý sa má podať, sa musí pred podaním ďalej zriediť v 500 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu (1 000 ml, ak je dávka vyššia ako 500 mg). Ak je dávka u detí nižšia ako 250 mg, možno použiť primeraný objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, aby sa dosiahla konečná koncentrácia tiotepy v rozsahu 0,5 až 1 mg/ml. Pokyny na rekonštitúciu a ďalšie riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok**

Obsah každej injekčnej liekovky so 100 mg tiotepy sa musí rekonštituovať s 10 ml sterilnej vody na injekcie. Celkový objem rekonštituovaného obsahu liekoviek, ktorý sa má podať, sa musí pred podaním ďalej zriediť v 500 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu (1 000 ml, ak je dávka vyššia ako 500 mg). Ak je dávka u detí nižšia ako 250 mg, možno použiť primeraný objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu, aby sa dosiahla konečná koncentrácia tiotepy v rozsahu 0,5 až 1 mg/ml. Pokyny na rekonštitúciu a ďalšie riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

#### *Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

Môžu sa vyskytnúť lokálne reakcie spojené s náhodnou expozíciou tiotepy. Pri príprave infúzneho roztoku sa preto odporúča používať rukavice. Ak dôjde k náhodnému kontaktu roztoku tiotepy s kožou, koža sa musí ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak dôjde k náhodnému kontaktu tiotepy so sliznicami, sliznice sa musia dôkladne opláchnuť vodou (pozri časť 6.6).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo. Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

Súbežné použitie s očkovacou látkou proti žltej zimnici a s očkovacími látkami obsahujúcimi živé vírusy a baktérie (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Dôsledkom liečby tiotepou v odporúčanej dávke a režime je silná myelosupresia vyskytujúca sa u všetkých pacientov. Môže dôjsť k závažnej granulocytopénii, trombocytopénii, anémii alebo akejkoľvek ich kombinácii. Počas liečby a až do dosiahnutia zotavenia je potrebné často kontrolovať úplný krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a počtu krvných doštičiek. Podpora vo forme krvných doštičiek a červených krviniek, rovnako ako aj rastové faktory, ako je faktor stimulujúci kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF), sa majú použiť podľa lekárskej indikácie. Počas liečby tiotepou a najmenej 30 dní po transplantácii sa odporúča denne kontrolovať počet bielych krviniek a krvných doštičiek.

Počas obdobia neutropénie je pri prevencii a manažmente infekcií potrebné zvážiť profylaktické alebo empirické použitie antiinfektív (bakteriálnych, fungálnych a vírusových).

Tiotepa sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže tiotepa sa metabolizuje najmä v pečeni, pri použití tiotepy u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie pečene, najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, je potrebná opatrnosť. Pri liečbe takýchto pacientov sa po transplantácii odporúča pravidelne sledovať hladiny transaminázy, alkalickej fosfatázy a bilirubínu v sére na včasné zistenie hepatotoxicity.

Pacienti, ktorí podstúpili predchádzajúcu rádioterapiu, najmenej tri cykly chemoterapie alebo predchádzajúcu transplantáciu progenitorových buniek, môžu mať zvýšené riziko venookluzívneho ochorenia pečene (pozri časť 4.8).

Opatrnosť je nevyhnutná u pacientov so srdcovými ochoreniami v anamnéze a u pacientov dostávajúcich tiotepu sa musí pravidelne sledovať funkcia srdca.

Opatrnosť je nevyhnutná u pacientov s ochoreniami obličiek v anamnéze a počas liečby tiotepou sa má zväziť pravidelné sledovanie funkcie obličiek.

Tiotepa by mohla vyvolať pľúcnu toxicitu, ktorá môže prispievať k účinkom iných cytotoxických liekov (busulfán, fludarabín a cyklofosamid) (pozri časť 4.8).

Predchádzajúce ožarovanie mozgu alebo kraniospinálne ožarovanie môže prispieť k závažným toxickým reakciám (napr. encefalopatia).

Pacientovi je potrebné vysvetliť zvýšené riziko sekundárnych malignít spojených s tiotepou, známym karcinogénom pre človeka.

Neodporúča sa súbežné použitie s očkovacími látkami obsahujúcimi živé oslabené mikroorganizmy (okrem očkovacích látok proti žltej zimnici), s fenytoínom a fosfenytoínom (pozri časť 4.5).

Tiotepa sa nesmie podávať súbežne s cyklofosamidom, keď sa v rovnakej prípravnej liečbe používajú obidva lieky. Tiotepa sa musí podávať po ukončení ktorejkoľvek infúzie cyklofosamidu (pozri časť 4.5).

Počas súbežného používania tiotepy a inhibítorov CYP2B6 alebo CYP3A4 sa pacienti musia pozorne klinicky sledovať (pozri časť 4.5).

Tiotepa by mohla poškodiť plodnosť mužov alebo žien podobne, ako väčšina alkylačných látok. Pacienti mužského pohlavia si pred začatím liečby majú nechať zmraziť spermie a počas liečby a najmenej 3 mesiace po ukončení liečby nemajú splodiť dieťa. Ženy vo fertilnom veku nemajú otehotnieť počas liečby a najmenej 6 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 4.6).

Po liečbe tiotepou sa pacientom, ktorí plánujú mať deti, odporúča vyhľadať genetické poradenstvo.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Špecifické interakcie s tiotepou

Pacientovi dostávajúcemu imunosupresívny chemoterapeutický liek sa nesmú podávať očkovacie látky obsahujúce živé vírusy a baktérie a medzi ukončením liečby a očkovaním musia uplynúť najmenej tri mesiace.

Zdá sa, že tiotepa sa metabolizuje prostredníctvom CYP2B6 a CYP3A4. Súbežné podávanie s inhibítormi CYP2B6 (napríklad klopidogrel a tiklopidín) alebo CYP3A4 (napríklad azolové antimykotiká, makrolidy ako sú erytromycín, klaritromycín, telitromycín a inhibítory proteázy) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie tiotepy a potenciálne znížiť koncentrácie aktívneho metabolitu TĚPA. Súbežné podávanie induktorov cytochrómu P450 (ako sú rifampicín, karbamazepín, fenobarbital) môže zvýšiť metabolizmus tiotepy, čo vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám aktívneho metabolitu. Pacienti musia byť preto počas súbežného používania tiotepy a týchto liekov pozorne klinicky sledovaní.

Tiotepa je slabý inhibítor CYP2B6 a preto môže potenciálne zvyšovať plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných prostredníctvom CYP2B6, ako sú ifosfamid, tamoxifén, bupropión, efavirenz

a cyklofosfamid. CYP2B6 katalyzuje metabolickú premenu cyklofosfamidu na jeho aktívnu formu 4-hydroxycyklofosfamid (4-OHCP) a súbežné podávanie tiotepy preto môže viesť k zníženým koncentráciám aktívneho 4-OHCP. Počas súbežného používania tiotepy a týchto liekov je preto potrebné klinické sledovanie.

#### Súbežné použitie je kontraindikované

Očkovacia látka proti žltej zimnici: riziko fatálneho generalizovaného ochorenia vyvolaného očkovaním.

Vo všeobecnosti sa pacientovi dostávajúcejmu imunosupresívny chemoterapeutický liek nesmú podávať očkovacie látky obsahujúce živé vírusy a baktérie a medzi ukončením liečby a očkovaním musia uplynúť najmenej tri mesiace.

#### Súbežné použitie sa neodporúča

Očkovacie látky obsahujúce živé oslabené mikroorganizmy (s výnimkou žltej zimnice): riziko systémového, možno fatálneho ochorenia. Toto riziko je zvýšené u osôb, ktoré už majú zníženú imunitu v dôsledku základného ochorenia.

Ak je to možné, má sa namiesto nich použiť očkovacia látka obsahujúca inaktivované vírusy (poliomyelitída).

Fenytoín: riziko exacerbácie konvulzií zapríčinené zníženou absorpciou fenytoínu v tráviacom trakte v dôsledku cytotoxického lieku alebo riziko zvýšenia toxicity a straty účinnosti cytotoxického lieku zapríčinené zvýšeným metabolizmom v pečeni v dôsledku fenytoínu.

#### Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť

Cyklosporín, takrolimus: nadmerná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.

Alkylačné chemoterapeutické látky, vrátane tiotepy, inhibujú plazmatickú pseudocholinesterázu o 35 % až 70 %. Účinok succinylcholínu sa môže predĺžiť o 5 až 15 minút.

Tiotepa sa nesmie podávať súbežne s cyklofosfamidom, keď sa v rovnakej prípravnej liečbe používajú obidva lieky. Tiotepa sa musí podávať po ukončení ktorejkoľvek infúzie cyklofosfamidu.

Súbežné použitie tiotepy a iných myelosupresívnych alebo myelotoxických liečiv (t.j. cyklofosfamid, melfalán, busulfán, fludarabín, treosulfán) môže zvýšiť riziko hematologických nežiaducich reakcií v dôsledku prekrývajúcich sa profilov toxicity týchto liekov.

#### Interakcia spoločná pre všetky cytotoxické lieky

V dôsledku zvýšeného rizika trombózy v prípade malignity je použitie antikoagulačnej liečby časté. Vysoká intraindividuálna variabilita stavu koagulácie počas malignity a potenciálna interakcia medzi perorálnymi antikoagulanciami a protirakovinovou chemoterapiou vyžaduje – ak sa rozhodne o liečbe pacienta perorálnymi antikoagulanciami – zvýšenie frekvencie sledovania INR (medzinárodný normalizovaný pomer).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy v reprodukčnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a najmenej 6 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby sa má urobiť test gravidity. Pacienti mužského pohlavia nemajú počas liečby a najmenej 3 mesiace po jej ukončení splodiť dieťa (pozri časť 5.3).

#### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití tiotepy počas gravidity. V predklinických štúdiách sa zistilo, že tiotepa, ako väčšina alkylačných látok, spôsobuje embryonálne-fetálnu letalitu a teratogenitu (pozri časť 5.3). Tiotepa je preto počas gravidity kontraindikovaná.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa tiotepa vylučuje do ľudského mlieka. Počas liečby tiotepou je dojčenie kontraindikované v dôsledku jej farmakologických vlastností a jej potenciálnej toxicity pre novorodencov/dojčatá.

### Fertilita

Tiotepa by mohla poškodiť plodnosť mužov a žien podobne, ako väčšina alkylačných látok. Pacienti mužského pohlavia by si mali pred začatím liečby nechať zmraziť spermie (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tiotepa môže mať významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je pravdepodobné, že určité nežiaduce reakcie na tiotepu, ako sú závraty, bolesť hlavy a rozmazané videnie by mohli ovplyvniť tieto funkcie.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť tiotepy sa skúmala prostredníctvom prieskumu nežiaducich udalostí uvedených v publikovaných údajoch z klinických skúšaní. V týchto štúdiách dostávalo tiotepu celkovo 6 588 dospelých pacientov a 902 pediatrických pacientov ako prípravnú liečbu pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek.

Závažné toxicity postihujúce hematologický, hepatálny a respiračný systém sa považovali za očakávané dôsledky prípravného režimu a procesu transplantácie. Patrí k nim infekcia a reakcia štep verzus hostiteľ (graft-versus host disease, GvHD), ktoré boli hlavnou príčinou morbidít a mortality, najmä v prípade alogénnej HPCT, hoci s nimi priamo nesúviseli.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas rôznych prípravných liečob zahŕňajúcich tiotepu sú: infekcie, cytopenia, akútna GvHD a chronická GvHD, poruchy gastrointestinálneho traktu, hemoragická cystitída a zápal slizníc.

### *Leukoencefalopatia*

U dospelých a pediatrických pacientov s viacnásobnou predchádzajúcou chemoterapiou, vrátane liečby metotrexátom a rádioterapie, sa po liečbe tiotepou pozorovali prípady leukoencefalopatie. Niektoré prípady boli fatálne.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

#### Dospelí

Nežiaduce reakcie, ktoré sa považovali aspoň za potenciálne súvisiace s prípravnou liečbou zahŕňajúcou tiotepu, hlásené u dospelých pacientov ako viac než izolovaný prípad, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy	zvýšená náchylnosť na infekcie, sepsa		syndróm toxického šoku	



<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		sekundárna malignita súvisiaca s liečbou		
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukopénia, trombocytopénia, febrilná neutropénia, anémia, pancytopénia, granulocytopénia			
Poruchy imunitného systému	akútna reakcia štep verzus hostiteľ, chronická reakcia štep verzus hostiteľ	precitlivenosť		
Poruchy endokrinného systému		hypopituitarizmus		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia, znížená chuť do jedla, hyperglykémia			
Psychické poruchy	stav zmätenosti, zmeny duševného stavu	úzkosť	delírium, nervozita, halucinácie, agitácia	
Poruchy nervového systému	závraty, bolesť hlavy, rozmazané videnie, encefalopatia, konvulzie, parestézia	intrakraniálna aneurýzma, extrapyramídová porucha, kognitívna porucha, cerebrálna hemorágia		leukoencefalopatia
Poruchy oka	konjunktivitída	katarakta		
Poruchy ucha a labyrintu	porucha sluchu, ototoxicita, tinitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	arytmia	tachykardia, zlyhávanie srdca	kardiomyopatia, myokarditída	
Poruchy ciev	lymfedém, hypertenzia	hemorágia, embólia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	syndróm idiopatickej pneumónie, epistaxa	pľúcny edém, kašeľ, pneumonitída	hypoxia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, stomatitída, ezofagitída, vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, enteritída, kolitída	zápcha, gastrointestinálna perforácia, ileus	gastrointestinálny vred	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
Poruchy pečene a žlčových ciest	venookluzívne ochorenie pečene, hepatomegália, žltáčka			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, pruritus, alopecia	erytém	porucha pigmentácie, erythrodermická psoriáza	toxické kožné reakcie vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta, myalgia, artralgia			
Poruchy obličiek a močových ciest	hemoragická cystitída	dyzúria, oligúria, zlyhávanie obličiek, cystitída, hematúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	azoospermia, amenorea, vaginálna hemorágia	menopauzálne príznaky, ženská neplodnosť, mužská neplodnosť		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, asténia, zimnica, generalizovaný edém, zápal v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, zápal sliznice	multiorgánové zlyhanie, bolesť		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie hmotnosti, zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie transamináz, zvýšenie amylázy v krvi	zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie gamaglutamyl-transferázy, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie aspartátamino-transferázy		

Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie, ktoré sa považovali aspoň za potenciálne súvisiace s prípravou liečbou zahŕňajúcou tiotepu, hlásené u pediatrických pacientov ako viac než izolovaný prípad, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	zvýšená náchylnosť na infekcie, sepsa	trombocytopenická purpura	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		sekundárna malignita súvisiaca s liečbou	
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia, febrilná neutropénia, anémia, pancytopénia, granulocytopénia		
Poruchy imunitného systému	akútna reakcia štep verzus hostiteľ, chronická reakcia štep verzus hostiteľ		
Poruchy endokrinného systému	hypopituitarizmus, hypogonadizmus, hypotyreóza		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia, hyperglykémia		
Psychické poruchy	zmeny duševného stavu	duševná porucha v dôsledku celkového zdravotného stavu	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, encefalopatia, konvulzie, cerebrálna hemorágia, poruchy pamäte, paréza	ataxia	leukoencefalopatia
Poruchy ucha a labyrintu	porucha sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zastavenie srdca	kardiovaskulárna insuficiencia, zlyhávanie srdca	
Poruchy ciev	hemorágia	hypertenzia	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Neznáme</b>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	pneumonitída	syndróm idiopatickej pneumónie, pľúcna hemorágia, pľúcny edém, epistaxa, hypoxia, zastavenie dýchania	pľúcna artériová hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, stomatitída, vracanie, hnačka, bolesť brucha	enteritída, intestinálna obštrukcia	
Poruchy pečene a žlčových ciest	venookluzívne ochorenie pečene	zlyhávanie pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, erytém, deskvamácia, porucha pigmentácie		toxické kožné reakcie vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	spomalenie rastu		
Poruchy obličiek a močových ciest	poruchy močového mechúra	zlyhávanie obličiek, hemoragická cystitída	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, zápal sliznice, bolesť, multiorgánové zlyhanie		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie transamináz, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie aspartátamino-transferázy, zvýšenie alanínamino-transferázy	zvýšenie močoviny v krvi, abnormálna hladina elektrolytov v krvi, zvýšenie pomeru protrombínového času	

**Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním tiotepou. Najvýznamnejšími nežiaducimi reakciami očakávanými v prípade predávkovania sú myeloablácia a pancytopenia.

Neexistuje žiadne známe antidotum pre predávkovanie tiotepou.

Vyžaduje sa pozorné sledovanie hematologického stavu a prijatie aktívnych podporných opatrení podľa lekárskej indikácie.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, alkylačné látky, ATC kód: L01AC01

#### Mechanizmus účinku

Tiotepa je polyfunkčný cytotoxický liek, chemicky a farmakologicky podobný dusíkatému yperitu. Predpokladá sa, že rádiomimetický účinok tiotepy spočíva v uvoľnení etylénimínových radikálov, ktoré podobne, ako v prípade liečby ožarovaním, narušujú väzby DNA, napr. alkyláciu guanínu v pozícii N-7, čím sa naruší väzba medzi purínovou bázou a cukrom a uvoľní sa alkylovaný guanín.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prípravná liečba musí zabezpečiť cytoredukciu a v ideálnom prípade elimináciu ochorenia. Ablácia kostnej drene predstavuje toxicitu obmedzujúcu dávku tiotepy, čo umožňuje významnú eskaláciu dávky pri infúzii autológnej HPCT. Pri alogénnej HPCT musí byť prípravná liečba dostatočne imunosupresívna a myeloablatívna, aby sa prekonalo odmietnutie štepu hostiteľom. Tiotepa v dôsledku svojej silnej myeloablatívnej charakteristiky zvyšuje imunosupresiu a myeloablaciu u príjemcu, čím sa posilňuje prijatie štepu; tým sa vykompenzuje strata účinkov GvL spojených s GvHD. Tiotepa ako alkylačná látka spôsobuje najsilnejšiu inhibíciu rastu nádorových buniek *in vitro* pri najmenšom zvýšení koncentrácie lieku. Tiotepa sa v dôsledku neprítomnosti extramedulárnej toxicity aj napriek eskalácii dávky na vyššie ako myelotoxické dávky, používa desaťročia v kombinácii s ďalšími chemoterapeutickými liekmi pred autológnou a alogénnou HPCT. Zhrnutie výsledkov publikovaných klinických štúdií podporujúcich účinnosť tiotepy:

#### Autológná HPCT

##### Hematologické ochorenia

*Prijatie štepu:* Dokázalo sa, že prípravné liečby zahŕňajúce tiotepu sú myeloablatívne.

*Prežívanie bez ochorenia (Disease Free Survival, DFS):* Po piatich rokoch bol hlásený odhad 43 %, čo potvrdzuje, že prípravné liečby obsahujúce tiotepu po autológnej HPCT sú účinnou terapeutickou stratégiou na liečbu pacientov s hematologickými ochoreniami.

*Relaps:* V prípade každej prípravnej liečby obsahujúcej tiotepu bola po viac ako 1 roku hlásená miera relapsu 60 % alebo nižšia, ktorú lekári považujú za prahovú hodnotu na dokázanie účinnosti.

V prípade niektorých hodnotených prípravných liečob bola po 5 rokoch hlásená aj miera relapsu nižšia ako 60 %.

*Celkové prežívanie (Overall Survival, OS):* OS bolo v rozsahu od 29 % do 87 % a sledovanie bolo v rozsahu od 22 až do 63 mesiacov.

*Mortalita spojená s režimom (Regimen Related Mortality, RRM) a mortalita spojená s transplantáciou (Transplant Related Mortality, TRM):* Hlásené hodnoty RRM boli v rozsahu od 2,5 % do 29 %.

Hodnoty TRM po 1 roku boli v rozsahu od 0 % do 21 %, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri autológnej HPCT u dospelých pacientov s hematologickými ochoreniami.

#### Solidne nádory

*Prijatie štepu:* Dokázalo sa, že prípravné liečby zahŕňajúce tiotepu sú myeloablatívne.

*DFS:* Hlásené percentá s dobou sledovania viac ako 1 rok potvrdzujú, že prípravné liečby obsahujúce

tiotepu po autológnej HPCT sú účinnou voľbou pre liečbu pacientov so solídnymi nádormi.

*Relaps:* V prípade každej prípravnej liečby obsahujúcej tiotepu bola po viac ako 1 roku hlásená miera relapsu nižšia ako 60 %, ktorú lekári považujú za prahovú hodnotu na dokázanie účinnosti. V niektorých prípadoch bola hlásená miera relapsu po 5 rokoch 35 % a po 6 rokoch 45 %.

*OS:* OS bolo v rozsahu od 30 % do 87 % a sledovanie bolo v rozsahu od 11,7 až do 87 mesiacov.

*RRM a TRM:* Hlásené hodnoty RRM boli v rozsahu od 0 % do 2 %. Hodnoty TRM boli v rozsahu od 0 % do 7,4 %, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri autológnej HPCT u dospelých pacientov so solídnymi nádormi.

#### Alogénna HPCT

##### Hematologické ochorenia

*Prijatie štepu:* Prijatie štepu sa dosiahlo (92 % – 100 %) v prípade každej hlásenej prípravnej liečby a pozorovalo sa v očakávanom čase. Preto je možné dospieť k záveru, že prípravné liečby zahŕňajúce tiotepu sú myeloablatívne.

*GvHD (reakcia štep verus hostiteľ):* Pri všetkých hodnotených prípravných liečbach sa potvrdil nízky výskyt akútnej GvHD stupňa III – IV (od 4 % do 24 %).

*DFS:* Hlásené percentá s dobou sledovania viac ako 1 rok a až do 5 rokov potvrdzujú, že prípravné liečby obsahujúce tiotepu po alogénnej HPCT sú účinnou voľbou pre liečbu pacientov s hematologickými ochoreniami.

*Relaps:* V prípade každej prípravnej liečby obsahujúcej tiotepu bola po viac ako 1 roku hlásená miera relapsu nižšia ako 40 % (ktorú lekári považujú za prahovú hodnotu na dokázanie účinnosti). V niektorých prípadoch bola miera relapsu hlásená po 5 a 10 rokoch nižšia ako 40 %.

*OS:* OS bolo v rozsahu od 31 % do 81 % a sledovanie bolo v rozsahu od 7,3 až do 120 mesiacov.

*RRM a TRM:* Boli hlásené nízke hodnoty, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri alogénnej HPCT u dospelých pacientov s hematologickými ochoreniami.

#### *Pediatrická populácia*

#### Autológna HPCT

##### Solídne nádory

*Prijatie štepu:* Dosiahlo sa pri všetkých hlásených prípravných režimoch zahŕňajúcich tiotepu.

*DFS:* V hlásených štúdiách pri sledovaní 36 až 57 mesiacov bolo DFS v rozsahu 46 % až 70 %. Vzhľadom na to, že všetci pacienti boli liečení na vysokorizikové solídne nádory, výsledky DFS potvrdzujú, že prípravné liečby obsahujúce tiotepu nasledované autológnou HPCT sú účinnou terapeutickou stratégiou na liečbu pediatrických pacientov so solídnymi nádormi.

*Relaps:* V prípade každého hláseného prípravného režimu obsahujúceho tiotepu bola miera relapsu po 12 až 57 mesiacoch v rozsahu od 33 % do 57 %. Vzhľadom na to, že všetci pacienti trpia návratom ochorenia alebo majú solídne nádory s nepriaznivou prognózou, tieto miery podporujú účinnosť prípravných režimov na báze tiotepy.

*OS:* OS bolo v rozsahu od 17 % do 84 % a sledovanie bolo v rozsahu od 12,3 až do 99,6 mesiacov.

*RRM a TRM:* Hlásené hodnoty RRM boli v rozsahu od 0 % do 26,7 %. Hodnoty TRM boli v rozsahu od 0 % do 18 %, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri autológnej HPCT u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi.

## Alogénna HPCT

### Hematologické ochorenia

*Prijatie štepu:* Dosiahlo sa pri všetkých hodnotených prípravných režimoch zahŕňajúcich tiotepu s mierou úspešnosti 96 % – 100 %. Hematologická regenerácia nastáva v očakávanom čase.

*DFS:* Hlásený percentuálny podiel pri sledovaní viac ako 1 rok bol 40 % – 75 %. Výsledky DFS potvrdzujú, že prípravná liečba obsahujúca tiotepu po alogénnej HPCT je účinnou terapeutickou stratégiou na liečbu pediatrických pacientov s hematologickými ochoreniami.

*Relaps:* V prípade každého hláseného prípravného režimu obsahujúceho tiotepu bola miera relapsu v rozsahu 15 % – 44 %. Tieto údaje podporujú účinnosť prípravných režimov na báze tiotepy pri všetkých hematologických ochoreniach.

*OS:* OS bolo v rozsahu od 50 % do 100 % a sledovanie bolo v rozsahu od 9,4 až do 121 mesiacov.

*RRM a TRM:* Hlásené hodnoty RRM boli v rozsahu od 0 % do 2,5 %. Hodnoty TRM boli v rozsahu od 0 % do 30 %, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri alogénnej HPCT u pediatrických pacientov s hematologickými ochoreniami.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Absorpcia tiotepy z gastrointestinálneho traktu je nespoľahlivá: nestabilita v kyslom prostredí bráni perorálnemu podávaniu tiotepy.

### Distribúcia

Tiotepa je silno lipofilná zlúčenina. Plazmatické koncentrácie liečiva po intravenóznom podaní zodpovedajú dvojkompartimentovému modelu s rýchlou distribučnou fázou. Distribučný objem tiotepy je veľký a bolo hlásené, že je v rozsahu od 40,8 l/m<sup>2</sup> do 75 l/m<sup>2</sup>, čo naznačuje distribúciu do celkových telesných tekutín. Zdá sa, že zdanlivý distribučný objem tiotepy nezávisí od podanej dávky. Frakcia nenaviazaná na plazmatické proteíny je 70 – 90 %; hlásila sa nevýznamná väzba tiotepy na gamaglobulín a minimálna väzba na albumín (10 – 30 %).

Po intravenóznom podaní je expozícia CSF lieku takmer ekvivalentná expozícii dosiahnutej v plazme; priemerný pomer AUC v CSF a plazme pre tiotepu je 0,93. CSF a plazmatické koncentrácie TEPA, prvého hláseného aktívneho metabolitu tiotepy, presahujú koncentrácie pôvodnej zlúčeniny.

### Biotransformácia

Tiotepa podlieha rýchlemu a rozsiahlemu metabolizmu v pečeni a metabolity možno zachytiť v moči v priebehu 1 hodiny po infúzii. Metabolity sú aktívne alkylačné látky, ale úloha, ktorú zohrávajú v protinádorovom účinku tiotepy, ešte nie je objasnená. Tiotepa podlieha oxidatívnej desulfurácii prostredníctvom skupín izoenzýmov CYP2B a CYP3A cytochrómu P450, na hlavný a aktívny metabolit TEPA (trietylénfosforamid). Celkové vylúčené množstvo tiotepy a jej zistených metabolitov tvorí 54 – 100 % z celkovej alkylačnej aktivity, čo naznačuje prítomnosť iných alkylačných metabolitov. Počas premeny konjugátov GSH na konjugáty N-acetylcysteínu sa vytvára GSH, cysteinylglycín a cysteínové konjugáty. Tieto metabolity sa nenachádzajú v moči a ak sa vytvoria, pravdepodobne sa vylúčia žlčou alebo ako prechodné metabolity sa rýchlo menia na tiotepa-merkapturát.

### Eliminácia

Celkový klírens tiotepy bol v rozsahu od 11,4 do 23,2 l/h/m<sup>2</sup>. Počas eliminácie sa pohyboval od 1,5 do 4,1 hodín. Všetky zistené metabolity TEPA, monochlórtépa a tiotepamerkapturát, sa vylučujú močom. Vylúčenie tiotepy a TEPA močom je takmer úplné po 6 a po 8 hodinách, v uvedenom poradí. Z tiotepy a jej metabolitov sa v moči zachytí priemerne 0,5 % nezmeneného lieku a monochlórtépy a 11 % TEPA a tiotepa-merkapturátu.

### Linearita/nelinearita

Pri vysokých dávkach tiotepy neexistuje jasný dôkaz saturácie mechanizmov metabolického klírensu.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrická populácia*

Nezdá sa, že farmakokinetika vysokých dávok tiotepy u detí vo veku od 2 do 12 rokov je odlišná oproti farmakokinetike hlásenej u detí dostávajúcich 75 mg/m<sup>2</sup> alebo dospelých dostávajúcich podobné dávky.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vplyv poruchy funkcie obličiek na elimináciu tiotepy sa nehodnotil.

#### *Porucha funkcie pečene*

Vplyv poruchy funkcie pečene na metabolizmus a elimináciu tiotepy sa nehodnotil.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neuskutočnili sa žiadne obvyklé štúdie akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní. Preukázalo sa, že tiotepa je genotoxická *in vitro* a *in vivo* a karcinogénna u myší a potkanov. Preukázalo sa, že tiotepa poškodzuje fertilitu a narúša spermatogézu samcov myší a poškodzuje funkciu vaječníkov samíc myší. Tiotepa bola teratogénna u myší a potkanov a fetáлноletálna u králikov.

Tieto účinky sa pozorovali v dávkach nižších, ako sú dávky, ktoré sa používajú u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

uhličitan sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Tiotepa je nestabilná v kyslom roztoku.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg

15 mesiacov

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg

24 mesiacov

#### Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania po rekonštitúcii bola preukázaná počas 8 hodín, keď sa liek uchováva pri 2 °C – 8 °C.

#### Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania po zriedení bola preukázaná počas 24 hodín, keď sa liek uchováva pri 2 °C – 8 °C a počas 4 hodín, keď sa liek uchováva pri 25 °C.



Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď po zriedení. Ak sa liek nepoužije ihneď, za čas uchovávanía počas používania a podmienky uchovávanía pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne to nemá byť viac ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

##### Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

##### Po rekonštitúcii a zriedení

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

##### Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg

6 ml tubulárna injekčná liekovka z číreho skla s chlórbutylovou gumovou zátkou, utesnená zeleným hliníkovým vyklápacím viečkom. Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

##### Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg

10 ml tubulárna injekčná liekovka z číreho skla s chlórbutylovou gumovou zátkou, utesnená modrým hliníkovým vyklápacím viečkom. Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

##### Príprava Thiotepy Fresenius Kabi

Je potrebné vziať do úvahy postup na vhodné zaobchádzanie a likvidáciu protirakovinových liekov. Všetky úkony súvisiace s prenosom si vyžadujú prísne dodržiavanie aseptických techník, prednostne použitie digestora s vertikálnym laminárnym prúdením.

Podobne ako pri iných cytotoxických zlúčeninách, pri zaobchádzaní a príprave roztokov tiotepy je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo náhodnému kontaktu s kožou alebo so sliznicami. Môžu sa vyskytnúť lokálne reakcie spojené s náhodnou expozíciou tiotepe. Pri príprave infúzneho roztoku sa preto odporúča používať rukavice. Ak dôjde k náhodnému kontaktu roztoku tiotepy s kožou, koža sa musí ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak dôjde k náhodnému kontaktu tiotepy so sliznicami, sliznice sa musia dôkladne opláchnuť vodou.

##### Rekonštitúcia

##### Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg

Thiotepa Fresenius Kabi sa musí rekonštituovať s 1,5 ml sterilnej vody na injekcie.

Pomocou injekčnej striekačky s nasadenou ihlou asepticky odoberte 1,5 ml sterilnej vody na injekcie.

##### Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg

Thiotepa Fresenius Kabi sa musí rekonštituovať s 10 ml sterilnej vody na injekcie.

Pomocou injekčnej striekačky s nasadenou ihlou asepticky odoberte 10 ml sterilnej vody na injekcie.

Obsah injekčnej striekačky vstreknite do injekčnej liekovky cez gumovú zátku.

Injekčnú striekačku s ihlou vytiahnite a ručne zamiešajte opakovaným prevracaním.

Použiť sa môžu len bezfarebné roztoky bez akýchkoľvek pevných častíc. Rekonštituované roztoky môžu občas vykazovať opalescenciu; takéto roztoky sa stále môžu podať.

##### Ďalšie riedenie v infúznom vaku

Rekonštituovaný roztok je hypotonický a pred podaním sa musí ďalej zriediť s 500 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu (1 000 ml, ak je dávka vyššia ako 500 mg) alebo s primeraným objemom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahla konečná koncentrácia tiotepy v rozsahu 0,5 až 1 mg/ml.

### Podávanie

Infúzny roztok Thiotepa Fresenius Kabi sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia zlikvidovať.

Pred a po každej infúzii sa musí hadička katétra prepláchnuť približne 5 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu.

Infúzny roztok sa musí podávať pacientom pomocou infúznej súpravy obsahujúcej zaradený filter s veľkosťou pórov 0,2 µm. Filtrovanie nemení účinnosť roztoku.

### Likvidácia

Thiotepa Fresenius Kabi je len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Fresenius Kabi s.r.o.

Na strži 1702/65, Nusle

140 00 Praha 4

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg: 44/0085/23-S

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg: 44/0086/23-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30.03.2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024