

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

IME LEKA

Thiotepa MSN 100 mg prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: tiotepa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 100 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije sa 10 mL vode za injekcije, jedan mL rastvora sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/mL).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Beli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Thiotepa MSN je indikovano, u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima:

- sa ili bez zračenja celog tela, kao kondicioni režim pre alogene ili autologne **transplantacije hematopoetskih progenitornih ćelija** (eng. *haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT)*) kod hematoloških bolesti kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata;
- kada je visokodozna hemioterapija, uz podršku HPCT, odgovarajuća za lečenje solidnih tumora kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata.

4.2. Doziranje i način primene

Primenu leka Thiotepa MSN mora nadgledati lekar sa iskustvom u sprovođenju kondicionog režima pre transplantacije hematopoetskih progenitornih ćelija.

Doziranje

Lek Thiotepa MSN se primenjuje, u različitim dozama, u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, pacijentima sa hematološkim bolestima ili sa solidnim tumorima, pre HPCT.

Potrebno doziranje leka Thiotepa MSN kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata zavisi od tipa HPCT (autologna ili alogena) i od bolesti.

Odrasli

AUTOLOGNA HPCT

Hematološke bolesti

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m²/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m²/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjeno tokom 2 do 4 uzastopna dana pre autologne HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m² (24,32 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

LIMFOM

Preporučena doza je u rasponu od 125 mg/m²/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m²/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 2 do 4 uzastopna dana pre autologne HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m² (24,32 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

LIMFOM CENTRALNOG NERVENOG SISTEMA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 2 uzastopna dana pre autologne HPCT, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m² (10 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je u rasponu od 150 mg/m²/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 3 uzastopna dana pre autologne HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m² (20,27 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

Solidni tumori

Preporučena doza kod solidnih tumora je u rasponu od 120 mg/m²/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) podeljena u jednu ili dve dnevne infuzije, primenjene tokom 2 do 5 uzastopnih dana pre autologne HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m² (21,62 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

RAK DOJKE

Preporučena doza je u rasponu od 120 mg/m²/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 3 do 5 uzastopnih dana pre autologne HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m² (21,62 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

TUMORI CNS-a

Preporučena doza je u rasponu od 125 mg/m²/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) podeljena u jednu ili dve dnevne infuzije, primenjene tokom 3 do 4 uzastopna dana pre autologne HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m² (20,27 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

RAK JAJNIKA

Preporučena doza je 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 2 uzastopna dana pre autologne HPCT, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m² (13,51 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

TUMORI GERMINATIVNIH ĆELIJA

Preporučena doza je u rasponu od 150 mg/m²/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 3 uzastopna dana pre autologne HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m² (20,27 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

ALOGENA HPCT

Hematološke bolesti

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m²/dan (13 mg/kg/dan) podeljena u jednu ili dve dnevne infuzije, primenjene tokom 1 do 3 uzastopna dana pre alogene HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju,

bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m² (15 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

LIMFOM

Preporučena doza je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podeljena u dve dnevne infuzije pre alogene HPCT, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m² (10 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji pre alogene HPCT, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m² (5 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

LEUKEMIJA

Preporučena doza je u rasponu od 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m²/dan (13 mg/kg/dan) podeljena u jednu ili dve dnevne infuzije, primenjene tokom 1 do 2 uzastopna dana pre alogene HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m² (15 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podeljena u dve dnevne infuzije primenjene pre alogene HPCT bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m² (10 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

Pedijatrijska populacija

AUTOLOGNA HPCT

Solidni tumori

Preporučena doza je u rasponu od 150 mg/m²/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m²/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 2 do 3 uzastopna dana pre autologne HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m² (42 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

TUMORI CNS-a

Preporučena doza je u rasponu od 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m²/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 3 uzastopna dana pre autologne HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m² (42 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

ALOGENA HPCT

Hematološke bolesti

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podeljena u jednu ili dve dnevne infuzije, primenjene tokom 1 do 3 uzastopna dana pre alogene HPCT u zavisnosti od kombinacije sa drugim lekovima za hemioterapiju, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m² (15 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podeljena u dve dnevne infuzije primenjene pre alogene HPCT, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m² (10 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

TALASEMIJA

Preporučena doza je u rasponu od 200 mg/m²/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podeljena u dve dnevne infuzije, primenjene pre alogene HPCT, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m² (10 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 3 uzastopna dana pre alogene HPCT, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 375 mg/m² (15 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primenjenoj tokom 2 uzastopna dana pre alogene HPCT, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m² (10 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

ANEMIJA SRPASTIH ČELIJA

Preporučena doza je 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podeljena u dve dnevne infuzije primenjene pre alogene HPCT, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m² (10 mg/kg), tokom celokupnog kondicionog režima.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena ispitivanja na pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega. Kako se tiotepa i njegovi metaboliti slabo izlučuju mokraćom, promena doziranja se ne preporučuje kod pacijenata sa blagom ili umerenom bubrežnom insuficijencijom. U svakom slučaju, preporučuje se oprez (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Tiotepa nije ispitana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. S obzirom da se tiotepa uglavnom metabolize putem jetre, treba biti oprezan kada se primenjuje kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebno kod onih sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se promena doziranja u slučaju prolaznih promena parametara jetre (videti odeljak 4.4).

Stariji

Primena tiotepe nije posebno ispitana kod starijih pacijenata. Ipak, u kliničkim ispitivanjima, deo pacijenata starijih od 65 godina primio je iste ukupne doze kao i ostali pacijenti. Nije bilo potrebe za prilagođavanjem doze.

Način primene

Lek Thiotepa MSN mora primenjivati obučeni zdravstveni radnik kao intravensku infuziju u trajanju od 2-4 sata, putem centralnog venskog katetera.

Svaka bočica tiotepe mora se rekonstituisati sa 10 mL sterilne vode za injekcije. Ukupni volumen rekonstituisanih bočica koje će se upotrebiti treba dalje rastvoriti u 500 mL rastvora za injekcije natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) pre primene (1 000 mL ako je doza veća od 500 mg). Kod pedijatrijskih pacijenata, ako je doza manja od 250 mg, odgovarajući volumen rastvora za injekcije natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) se može koristiti kako bi se dobila konačna koncentracija leka Thiotepa MSN između 0,5 i 1 mg/mL. Za uputstva o rekonstituciji i razblaživanju pre primene, videti odeljak 6.6.

Mere opreza koje je potrebno preduzeti pre rukovanja ili primene leka

Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Zato se preporučuje upotreba rukavica prilikom pripreme rastvora za infuziju. Ako rastvor tiotepe slučajno dođe u dodir sa kožom,

koža se mora odmah detaljno oprati sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju detaljno isprati vodom (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu.

Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).

Istovremena primena vakcine protiv žute groznice i vakcina sa živim virusima i bakterijama (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posledica lečenja tiotepom, u preporučenim dozama i prema preporučenom rasporedu je izražena mijelosupresija koja se javlja kod svih pacijenata. Mogu se razviti teška granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ili bilo koja od kombinacija prethodno pomenutih stanja. Tokom lečenja i sve do oporavka treba često raditi kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu krvnu sliku i određivanje broja trombocita. U slučaju kliničke indikacije potrebne su transfuzije eritrocita i trombocita kao i primena faktora rasta kao što je faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF). Tokom terapije tiotepom i najmanje 30 dana posle transplantacije preporučuje se svakodnevno određivanje broja leukocita i trombocita.

Treba razmotriti profilaktičku ili empirijsku upotrebu antiinfektivnih lekova (antibiotika, antimikotika, antivirusa) za prevenciju i lečenje infekcija za vreme trajanja neutropenije.

Tiotepa nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tiotepa uglavnom metaboliše putem jetre, treba biti oprezan kada se primenjuje kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebno kod onih sa teškim oštećenjem funkcije jetre. U lečenju ovih pacijenata, za rano otkrivanje hepatotoksičnosti preporučuje se redovno praćenje serumskih transaminaza, alkalne fosfataze i bilirubina u danima nakon transplantacije.

Pacijenti kod kojih je prethodno sprovedena radioterapija, veća ili jednaka sa tri ciklusa hemioterapije, ili kod kojih je prethodno sprovedena transplantacija progenitornih ćelija, mogu imati povećan rizik od razvoja veno-okluzivne bolesti (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa anamnezom srčanih bolesti preporučuje se oprez, a redovno praćenje srčane funkcije kod pacijenata koji su lečeni tiotepom.

Tokom terapije tiotepom potreban je oprez kod pacijenata sa anamnezom bolesti bubrega i treba razmotriti periodično praćenje bubrežne funkcije.

Tiotepa može izazvati plućnu toksičnost, koja može pojačati efekte uzrokovane drugim citotoksičnim agensima (busulfanom, fludarabinom i ciklofosfamidom) (videti odeljak 4.8).

Prethodno zračenje mozga ili kraniospinalno zračenje mogu doprineti teškim toksičnim reakcijama (npr. encefalopatija).

Pacijent mora biti informisan o povećanom riziku od razvoja drugog malignog tumora uzrokovanog primenom tiotepe, poznatog humanog kancerogena.

Ne preporučuje se istovremena primena sa živim atenuisanim vakcinama (osim vakcina protiv žute groznice), fenitoinom i fosfenitoinom (videti odeljak 4.5).

Tiotepa se ne sme upotrebljavati istovremeno sa ciklofosfamidom kada su oba leka prisutna u istom kondicionom režimu. Thiotepa MSN mora se primeniti tek nakon završetka infuzije sa ciklofosfamidom (videti odeljak 4.5).

Tokom istovremene primene tiotepe i inhibitora CYP2B6 ili CYP3A4 potrebno je pažljivo kliničko praćenje pacijenata (videti odeljak 4.5).

Poput većine alkilirajućih agenasa, tiotepa može da utiče na muški ili ženski fertilitet. Pacijentima muškog pola preporučuje se zamrzavanje sperme pre početka terapije, kao i da ne planiraju potomstvo tokom lečenja, kao ni u godini koja sledi nakon prekida lečenja (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Specifične interakcije s tiotepom

Vakcine sa živim virusima i bakterijama se ne smeju primenjivati pacijentima koji se leče imunosupresivnim lekovima za hemioterapiju, i mora proći najmanje tri meseca od prestanka terapije do vakcinacije.

Čini se da se tiotepa metaboliše putem CYP2B6 i CYP3A4. Istovremena primena sa inhibitorima CYP2B6 (npr. klopidogetrom i tiklopidinom) ili CYP3A4 (npr. azolnim antimikoticima, makrolidima poput eritromicina, klaritromicina, telitromicina i inhibitora proteaze) može povećati koncentraciju tiotepe u plazmi i potencijalno smanjiti koncentraciju aktivnog metabolita TEPA. Istovremena primena sa induktorima citohroma P450 (kao što su rifampicin, karbamazepin i fenobarbiton) može ubrzati metabolizam tiotepe i tako dovesti do porasta koncentracije aktivnih metabolita u plazmi. Zbog toga je potrebno pažljivo kliničko praćenje pacijenata tokom istovremene upotrebe tiotepe i ovih lekova.

Tiotepa je slab inhibitor CYP2B6 i na taj način može povećati plazmatske koncentracije supstanci koje su metabolisane putem CYP2B6, kao što su ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz i ciklofosfamid. CYP2B6 katalizuje metaboličku konverziju ciklofosfamida u njegov aktivni oblik 4-hidroksiciklofosfamid (4-OHCP) i zato istovremena upotreba sa tiotepom može dovesti do smanjenja koncentracije aktivnog 4-OHCP. Zbog toga je potrebno pažljivo kliničko praćenje pacijenata tokom istovremene upotrebe tiotepe i ovih lekova.

Kontraindikacije za istovremenu primenu

Vakcina protiv žute groznice: rizik od vakcinom uzrokovane generalizirane bolesti sa smrtnim ishodom.

Generalno, vakcine sa živim virusima i bakterijama se ne smeju primenjivati pacijentima koji se leče imunosupresivnim lekovima za hemioterapiju, i mora proći najmanje tri meseca od prestanka terapije do vakcinacije.

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Žive atenuisane vakcine (osim vakcine protiv žute groznice): rizik od sistemske, potencijalno smrtonosne bolesti. Rizik je veći kod pacijenata koji već imaju oslabljeni imunski sistem zbog osnovne bolesti.

Alternativno, koristite inaktivisanu vakcinu kad god je to moguće (poliomijelitis).

Fenitoin: rizik od egzacerbacije konvulzija zbog smanjene digestivne apsorpcije fenitoina indukovane citotoksičnim lekovima ili rizik od povećane toksičnosti i gubitak efikasnosti citotoksičnog leka zbog pojačanog metabolizma u jetri uzrokovanog fenitoinom.

Istovremena primena koju treba proceniti

Ciklosporin, takrolimus: preterana imunosupresija sa rizikom od limfoproliferativnih bolesti.

Alkilirajući lekovi za hemioterapiju, uključujući tiotepu, inhibiraju pseudoholinesterazu u plazmi za 35% do 70%. Delovanje sukcinil-holina se može produžiti za 5-15 minuta.

Tiotepa se ne sme primenjivati istovremeno sa ciklofosfamidom kada su oba leka prisutna u istom kondicionom režimu. Lek Thiotepa MSN se mora primeniti tek nakon završetka infuzije ciklofosfamidom.

Istovremena primena tiotepe i drugih mijelosupresivnih ili mijelotoksičnih lekova (npr. ciklofosfamida, melfalana, busulfana, fludarabina, treosulfana) može povećati rizik od hematoloških neželjenih reakcija zbog preklapanja toksičnih profila tih lekova.

Interakcije zajedničke za sve citotoksične lekove

Imajući u vidu povećani rizik za trombozu kod pacijenata sa malignim bolestima, primena antikoagulansa tokom lečenja veoma je česta. Velika varijabilnost stanja koagulacije kod svakog pojedinca sa malignom bolešću, kao i potencijalne interakcije između oralnih antikoagulansa i antitumorskih lekova zahtevaju češće praćenje INR-a (engl. *International Normalised Ratio*) kod pacijenata lečenih oralnim antikoagulansima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom lečenja. Potrebno je pre početka lečenja uraditi test za trudnoću. Muškarci ne bi trebalo da planiraju potomstvo tokom lečenja i godinu dana nakon prestanka lečenja (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Nema podataka o primeni tiotepe u trudnoći. U prekliničkim ispitivanjima, tiotepa kao i većina alkilirajućih agenasa, uzrokovala je smrtnost embriona i fetusa i imala je teratogeno delovanje (videti odeljak 5.3). Dakle, primena tiotepe je kontraindikovana u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato da li se tiotepa izlučuje u majčino mleko. Zbog svojih farmakoloških svojstava i potencijalne toksičnosti za dojenu novorođenčad/odojčad, dojenje je kontraindikovano tokom lečenja tiotepom.

Plodnost

Poput većine alkilirajućih agenasa, tiotepa može uticati na mušku ili žensku plodnost. Pacijentima muškog pola preporučuje se zamrzavanje sperme pre početka terapije (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Thiotepa MSN značajno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Moguće je da neke neželjene reakcije tiotepe, kao što su vrtoglavica, glavobolja i zamućen vid mogu uticati na navedene sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost tiotepe je ispitana pregledom neželjenih događaja prikazanih u objavljenim podacima kliničkih ispitivanja. U ovim ispitivanjima je ukupno 6 588 odraslih pacijenata i 902 pedijatrijska pacijenta primalo tiotepu kao pripremnu terapiju pre transplantacije hematopoetskih progenitornih ćelija.

Ozbiljne toksičnosti, uključujući hematološku, toksičnost jetre i toksičnost respiratornog sistema su smatrane očekivanim posledicama kondicionog režima i transplantacije. Ove posledice uključuju infekcije i bolesti kalema protiv domaćina (engl. *graft versus host disease*, GvHD) koje su, iako nisu direktno povezane, bile vodeći uzrok morbiditeta i smrtnosti, posebno kod alogene HPCT.

Najčešće neželjene reakcije koje su prijavljene u raznim kondicionim režimima terapija sa tiotepom su: infekcije, citopenija, akutna i hronična bolest kalema protiv domaćina (GvHD), gastrointestinalni poremećaji, hemoragijski cistitis i zapaljenje sluznice.

Leukoencefalopatija

Slučajevi leukoencefalopatije su zabeleženi nakon lečenja tiotepom kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata uz višestruke prethodne hemoterapije, uključujući metotreksat i radioterapiju. Neki slučajevi su imali smrtni ishod.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Odrasli

Neželjene reakcije za koje se smatra da su barem moguće povezane sa kondicionim režimom tiotepom, prijavljene kod odraslih pacijenata u više od jednog izolovanog slučaja, navedene su prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema redosledu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa (SOC)	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost infekcijama Sepsa		Toksični šok sindrom	
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		Stvaranje drugog maligniteta kao posledice lečenja		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Leukopenija Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija			
Poremećaji imunskog sistema	Akutna bolest kalema protiv domaćina Hronična bolest kalema protiv domaćina	Preosetljivost		
Endokrini poremećaji		Hipopituitarizam		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija Smanjen apetit Hiperglikemija			
Psihijatrijski poremećaji	Konfuzno stanje Izmenjeno mentalno stanje	Anksioznost	Delirijum Nervoza Halucinacije Agitacija	
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja	Intrakranijalna aneurizma		Leukoencefalopatija

	Zamućen vid Encefalopatija Konvulzije Parestezija	Ekstrapiramidalni poremećaj Kognitivni poremećaj Cerebralno krvarenje		
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Katarakta		
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha Ototoksičnost Tinitus			
Kardiološki poremećaji	Aritmije	Tahikardija Srčana insuficijencija	Kardiomiopatija Miokarditis	
Vaskularni poremećaji	Limfedem Hipertenzija	Krvarenje Embolija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Sindrom idiopatske pneumonije Epistaksa	Edem pluća Kašalj Pneumonitis	Hipoksija	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Stomatitis Ezofagitis Povraćanje Dijareja Dispepsija Bol u abdomenu Enteritis Kolitisi	Konstipacija Gastrointestinalna perforacija Ileus	Gastrointestinalni ulkus	
Hepatobilijarni poremećaji	Veno-okluzivna bolest jetre Hepatomegalija Žutica			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Pruritus Alopecija	Eritem	Poremećaji pigmentacije Eritrodermna psorijaza	Teške toksične kožne reakcije uključujući slučajeve <i>Stevens-Johnson</i> -ovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima Mijalgija Artralgija			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Hemoragijski cistitis	Dizurija Oligurija Insuficijencija bubrega Cistitis Hematurija		

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Azoospermija Amenoreja Vaginalno krvarenje	Simptomi menopauze Ženska neplodnost Muška neplodnost		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija Astenija Groznicica Generalizovani edem Upala na mestu primene injekcije Bol na mestu primene injekcije Upala sluznice	Višestruka insuficijencija organa Bol		
Ispitivanja	Porast telesne mase Hiperbilirubinemija Povećane koncentracije transaminaza Povećane koncentracije amilaza u krvi	Povećane koncentracije kreatinina u krvi Povećane koncentracije uree u krvi Povećane koncentracije gamaglutamil transferaze Povećane koncentracije alkalne fosfataze u krvi Povećane koncentracije aspartat aminotransferaze		

Pedijatrijska populacija

Neželjene reakcije za koje se smatra da su barem moguće povezane sa kondicionim režimom tiotepom, prijavljene kod pedijatrijskih pacijenata u više od jednog izolovanog slučaja, navedene su prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema redosledu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa (SOC)	Veoma često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost infekcijama Sepsa	Trombocitopenijska purpura	
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i		Stvaranje drugog maligniteta kao posledice lečenja	

polipe)			
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija		
Poremećaji imunskog sistema	Akutna bolest kalema protiv domaćina Hronična bolest kalema protiv domaćina		
Endokrini poremećaji	Hipopituitarizam Hipogonadizam Hipotireoza		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija Hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji	Promene mentalnog stanja	Mentalni poremećaji zbog opšteg medicinskog stanja	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja Encefalopatija Konvulzije Cerebralno krvarenje Oštećenje funkcije pamćenja Pareza	Ataksija	Leukoencefalopatija
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha		
Kardiološki poremećaji	Srčani zastoj	Kardiovaskularna insuficijencija Srčana insuficijencija	
Vaskularni poremećaji	Krvarenje	Hipertenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Pneumonitis	Sindrom idiopatske pneumonije Plućno krvarenje Edem pluća Epistaksa Hipoksija Respiratorni arrest	Plućna arterijska hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Stomatitis Povraćanje Dijareja Bol u abdomenu	Enteritis Opstrukcija creva	
Hepatobilijarni poremećaji	Veno-okluzivna bolest jetre	Insuficijencija jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Eritem Deskvamacija Poremećaj		Teške toksične kožne reakcije uključujući <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom i toksičnu epidermalnu

	pigmentacije		nekrolizu
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Zaostajanje u rastu		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaji bešike	Insuficijencija bubrega Hemoragijski cistitis	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija Upala sluznice Bol Višestruka insuficijencija organa		
Ispitivanja	Hiperbilirubinemija Povećane koncentracije transaminaza Povećane koncentracije kreatinina u krvi Povećane koncentracije aspartat aminotransferaze Povećane koncentracije alanin aminotransferaze	Povećane koncentracije uree u krvi Abnormalni nivoi elektrolita u krvi Povećanje u odnosu protrombinskog vremena	

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema iskustava sa predoziranjem tiotepom. Najvažnije neželjene reakcije koje se mogu očekivati kod predoziranja su mijeloablacija i pancitopenija.

Nema poznatog antidota za tiotepu.

Potrebno je pažljivo praćenje hematološkog statusa i sprovođenje efikasnih suportivnih mera u skladu sa medicinskim indikacijama.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, alkilirajući agensi

ATC šifra: L01AC01

Mehanizam dejstva

Tiotepa je citotoksični agens polifunkcionalnog tipa, hemijski i farmakološki povezan sa azotnim iperitom. Radiomimetičko delovanje tiotepe najverovatnije se ostvaruje putem oslobađanja radikala etilen imina koji, slično kao kod radioterapije, uzrokuju raskidanje DNK veza, na primer alkilacijom guanina na N-7 poziciji, odvajanjem purinske baze od šećera i oslobađanjem alkiliranog guanina.

Klinička efikasnost i bezbednost

Kondicioni režim mora da osigura citoredukciju i u idealnom slučaju, dovede do eradikacije bolesti. Za tiotepu je ablacija koštane srži dozno-ograničavajuća toksičnost, što omogućava značajno povećanje doze putem infuzije autologne HPCT. Kod alogene HPCT, kondicioni režim mora biti dovoljno imunosupresivan i mijeloablativan kako bi se sprečilo odbacivanje transplantata. Zbog svojih veoma visokih mijeloablativnih osobina, tiotepa pojačava imunosupresiju i mijeloablaciju kod domaćina, jačajući time prihvatanje transplantata. To kompenzuje gubitak efekta kalema protiv leukemije (GvL) povezanih sa GvHD. Kao alkilirajući agens, tiotepa uzrokuje izrazito jaku inhibiciju rasta tumorskih ćelija *in vitro* uz minimalno povećanje koncentracije leka. Zbog toga što nema vanmedularnu toksičnost uprkos povećanju doze iznad mijelotoksične doze, tiotepa se decenijama koristi u kombinaciji sa drugim hemoterapijskim lekovima pre autologne i alogene HPCT.

Navedeni su sažeti rezultati objavljenih kliničkih ispitivanja koji podržavaju efikasnost tiotepe:

AUTOLOGNA HPCT

Hematološke bolesti

Prihvatanje transplantata: Kondicioni režimi koji uključuju tiotepu dokazano su mijeloablativni.

Preživljavanje bez znakova bolesti (engl. *disease free survival*, DFS): Procenjeni procenat preživljavanja bez znakova bolesti nakon pet godina bio je 43%, što potvrđuje da su kondicioni režimi s tiotepom, nakon kojih sledi autologna HPCT, efikasne terapijske strategije u lečenju pacijenata sa hematološkim bolestima.

Recidiv: U svim kondicionim režimima s tiotepom, zabeležene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile 60% ili manje, što po mišljenju lekara predstavlja prag koji pokazuje efikasnost. U nekim od procenjivanih kondicionih režima zabeležene su stope recidiva manje od 60% i posle 5 godina.

Ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS): OS je bio u rasponu od 29% do 87% uz period praćenja u rasponu od 22 do 63 meseca.

Mortalitet vezan za terapiju (engl. *regimen related mortality*, RRM) i *mortalitet vezan za transplantaciju* (engl. *transplant related mortality*, TRM): prijavljene su RRM vrednosti u rasponu od 2,5% do 29%. TRM vrednosti bile su u rasponu od 0% do 21% posle 1 godine, potvrđujući bezbednost kondicionog režima tiotepom za autolognu HPCT kod odraslih pacijenata sa hematološkim bolestima.

Solidni tumori

Prihvatanje transplantata: Kondicioni režimi tiotepom dokazano su mijeloablativni.

Preživljavanje bez bolesti (DFS): Navedeni procenti, uz periode praćenja duže od jedne godine potvrđuju da je kondicioni režim tiotepom nakon kojeg sledi autologna HPCT efikasan izbor za lečenje pacijenata sa solidnim tumorima.

Recidiv: U svim kondicionim režimima tiotepom, zabeležene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 60%, što po mišljenju lekara predstavlja prag koji pokazuje efikasnost. U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva od 35% i 45% nakon pet godina, odnosno nakon šest godina.

Ukupno preživljavanje (OS): OS je bio u rasponu od 30% do 87% uz period praćenja u rasponu od 11,7 do 87 meseci.

Mortalitet vezan za terapiju (RRM) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM): prijavljene su RRM vrednosti u rasponu od 0% do 2%. TRM vrednosti bile su u rasponu od 0% do 7,4%, potvrđujući bezbednost kondicionih režima tiotepom za autolognu HPCT kod odraslih pacijenata sa solidnim tumorima.

ALOGENA HPCT

Hematološke bolesti

Prihvatanje transplantata: Ostvareno je prihvatanje (92% - 100%) u svim kondicionim režimima i smatra se da je do toga došlo u očekivano vreme. Stoga se može zaključiti da su kondicioni režimi tiotepom mijeloablativni.

Bolest kalema protiv domaćina (GvHD): svi procenjeni kondicioni režimi su osigurali nisku incidencu akutnog GvHD, stepena III-IV (od 4% do 24%).

Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS): Navedeni procenti uz periode praćenja duže od jedne godine do 5 godina potvrđuju da je kondicioni režim tiotepom nakon koje sledi alogena HPCT efikasan izbor za lečenje pacijenata sa hematološkim bolestima.

Recidiv: U svim kondicionim režimima tiotepom zabeležene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 40% (što po mišljenju lekara predstavlja prag koji pokazuje efikasnost). U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva manje od 40% nakon 5 i 10 godina.

Ukupno preživljavanje (OS): OS je bio u rasponu od 31% do 81% uz periode praćenja u rasponu od 7,3 do 120 meseci.

Mortalitet vezan za terapiju (RRM) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM): prijavljene su niske vrednosti, potvrđujući bezbednost kondicionih režima tiotepom za alogenu HPCT kod odraslih pacijenata sa hematološkim poremećajima.

Pedijatrijska populacija

AUTOLOGNA HPCT

Solidni tumori

Prihvatanje transplantata: Prihvatanje je postignuto kod svih kondicionih režima sa tiotepom.

Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS): Uz period praćenja od 36 do 57 meseci, DFS je bio u rasponu od 46% do 70% u navedenim ispitivanjima. Budući da su svi pacijenti lečeni zbog solidnih tumora visokog rizika, rezultati za DFS potvrđuju da su kondicioni režimi sa tiotepom nakon kojih sledi autologna HPCT efikasne terapijske strategije za lečenje pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima.

Recidiv: Uz sve kondicione režime sa tiotepom zabeležene stope recidiva nakon 12 do 57 meseci su bile u rasponu od 33% do 57%. Budući da su svi pacijenti lečeni od recidivirajućih solidnih tumora loše prognoze, ove stope potvrđuju efikasnost kondicionih režima koji se baziraju na tiotepi.

Ukupno preživljavanje (OS): OS je bio u rasponu od 17% do 84% uz period praćenja u rasponu od 12,3 do 99,6 meseci.

Mortalitet vezan za terapiju (RRM) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM): prijavljene su RRM vrednosti u rasponu od 0% do 26,7%. TRM vrednosti su bile u rasponu od 0% do 18%, potvrđujući bezbednost kondicionih režima tiotepom za autolognu HPCT kod pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima.

ALOGENA HPCT

Hematološke bolesti

Prihvatanje transplantata: Prihvatanje je postignuto kod svih procenjenih kondicionih režima tiotepom, sa stopom uspeha od 96% - 100%. Hematološki oporavak nastupio je u očekivanom roku.

Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS): Prijavljeni su procenti od 40% do 75% uz period praćenja duže od 1 godine. Rezultati za DFS potvrđuju da je kondicioni režim tiotepom nakon kojeg sledi alogena HPCT efikasan izbor za lečenje pedijatrijskih pacijenata sa hematološkim bolestima.

Recidiv: Uz sve kondicione režime tiotepom zabeležene su stope recidiva koje su bile u rasponu od 15% do 44%. Ovi podaci potvrđuju efikasnost kondicionih režima koje se baziraju na tiotepi kod svih hematoloških bolesti.

Ukupno preživljavanje (OS): OS je bio u rasponu od 50% do 100% uz period praćenja u rasponu od 9,4 do 121 mesec.

Mortalitet vezan za terapiju (RRM) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM): prijavljene su RRM vrednosti u rasponu od 0% do 2,5%. TRM vrednosti su bile u rasponu od 0% do 30%, potvrđujući bezbednost kondicionih režima tiotepom za alogenu HPCT kod pedijatrijskih pacijenata sa hematološkim bolestima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija tiotepe u gastrointestinalnom traktu je nepouzdana: nestabilnost u kiseloj sredini sprečava peroralnu primenu tiotepe.

Distribucija

Tiotepa je veoma lipofilno jedinjenje. Nakon intravenske primene, plazmatske koncentracije aktivne supstance prate model sa dva prostora sa fazom brze distribucije. Volumen distribucije tiotepe je veliki, pa je prema dostupnim podacima u rasponu od 40,8 L/m² do 75 L/m², što upućuje na raspodelu u ukupnoj telesnoj vodi. Volumen raspodele tiotepe je, čini se, nezavisan od date doze. Deo koji nije vezan za proteine plazme iznosi 70-90%. Utvrđeno je neznatno vezivanje tiotepe za gama-globuline i minimalno vezanje za albumine (10-30%).

Nakon intravenske primene, izloženost leku u likvoru skoro je jednaka onoj dobijenoj u plazmi. Znači, srednja vrednost odnosa PIK likvora/plazme za tiotepu je 0,93. Koncentracije TEPA, glavnog aktivnog metabolita tiotepe, u likvoru i plazmi prelaze koncentracije same tiotepe.

Biotransformacija

Tiotepa podleže brzom i obimnom metabolizmu u jetri i u roku od sat vremena od infuzije moguće je identifikovati metabolite u urinu. Metaboliti su aktivni alkilirajući agensi, ali njihova uloga u antitumorskoj aktivnosti tiotepe ostaje nejasna. Tiotepa je podložna oksidativnoj desulfurizaciji putem citohrom P450 CYP2B i CYP3A izoenzima sve do aktivnog metabolita TEPA (trietilenefosforamid). Ukupna količina izlučene tiotepe i njenih identifikovanih metabolita predstavlja 54-100% od ukupne alkilirajuće aktivnosti, što upućuje na prisutnost drugih alkilirajućih metabolita.

Tokom konverzije GSH-konjugata u N-acetilcistein konjugate, formiraju se GSH, cisteinil-glicin i cisteinski konjugati. Ovi metaboliti se ne mogu naći u mokraći, a ako se formiraju, verovatno se izlučuju u žuči ili se kao intermedijarni metaboliti brzo pretvaraju u tiotepu merkapturat.

Eliminacija

Ukupni klirens tiotepe je u rasponu od 11,4 do 23,2 L/h/m². Poluvreme eliminacije je u rasponu od 1,5 do 4,1 sati. Svi identifikovani metaboliti TEPA, monohlorotepa i tiotepa merkapturat izlučuju se u mokraći. Mokraćno izlučivanje tiotepe i TEPA gotovo je potpuno nakon 6 odnosno 8 sati. Srednja vrednost eliminacije tiotepe i njenih metabolita u mokraći je 0,5% za nepromenjeni lek i monohlorotepu, a 11% za TEPA i tiotepu merkapturat.

Linearnost/nelinearnost

Nema jasnog dokaza zasićenja mehanizama metaboličkog klirensa pri visokim dozama tiotepe.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika visokih doza tiotepe kod dece u periodu između 2 i 12 godina ne razlikuje se od one koja je prijavljena kod dece koja su primala 75 mg/m² ili kod odraslih kojima se daju slične doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Efekti oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju tiotepe nisu procenjivani.

Oštećenje funkcije jetre

Efekti oštećenja funkcije jetre na metabolizam i eliminaciju tiotepe nisu procenjivani.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedena uobičajena ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti nakon ponovljenih doza.

Dokazana je genotoksičnost tiotepe *in vitro* i *in vivo*, i njena kancerogenost kod miševa i pacova.

Takođe je pokazano da tiotepa oštećuje plodnost i ometa spermatogenezu kod mužjaka miševa i utiče na funkciju jajnika kod ženki. Ona je teratogena kod miševa i pacova, a smrtonosna za fetus kod kunića. Ovi efekti su uočeni pri dozama nižim od onih koje se koriste kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Nema.

6.2. Inkompatibilnost

Tiotepa je nestabilna u kiseloj sredini.

Lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

2 godine

Nakon rekonstitucije

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost leka nakon rekonstitucije tokom 8 sati ako se čuva na 2°C - 8°C.

Nakon razblaživanja

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost leka nakon razblaživanja tokom 24 sata ako se čuva na 2°C - 8°C, i tokom 4 sata ako se čuva na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek se mora primeniti odmah nakon razblaživanja. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre primene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od gore navedenih uslova, ako je razblaživanje sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvorena bočica

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Nakon rekonstitucije i razblaživanja

Uslove čuvanja rekonstituisanog i razblaženog leka videti u odeljku 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Bočica od bezbojnog stakla tip I od 10 ml, sa čepom od brombutil gume i aluminijumskom kapicom sa plastičnim poklopcem narandžaste boje (*flip off*), koja sadrži 100 mg tiotepe.

Veličina pakovanja: 1 bočica.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Priprema leka Thiotepa MSN

Moraju se pratiti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antikancerogenih lekova. Sve procedure prenosa zahtevaju striktno pridržavanje aseptičnih tehnika, po mogućstvu korišćenjem sigurnosne haube sa vertikalnim laminarnim protokom vazduha.

Kao i kod drugih citotoksičnih jedinjenja, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi rastvora leka Thiotepa MSN, kako bi se izbegao slučajni dodir sa kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija povezanih sa izloženošću tiotepi. Stoga se preporučuje nošenje rukavica prilikom pripreme rastvora za infuziju. Ako rastvor tiotepe slučajno dođe u dodir sa kožom, koža se mora odmah detaljno isprati sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, moraju se obilno isprati vodom.

Rekonstitucija

Thiotepa se mora rekonstituisati sa 10 mL sterilne vode za injekcije.

Koristeći špric sa pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 10 mL vode za injekcije.

Ubrizgajte sadržaj šprica u bočicu kroz gumeni čep.

Uklonite špric i iglu i ručno promešajte tako da bočicu više puta preokrenete.

Samo bezbojni rastvori bez čestica se smeju primeniti.

Rekonstituisani rastvori ponekad mogu pokazivati opalescenciju. I takvi rastvori se smeju primenjivati.

Dodatno razblaživanje u infuzijskoj kesi

Rekonstituisani rastvor je hipotoničan i mora se pre primene dalje razblažiti u 500 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za infuziju (1 000 mL ako je doza veća od 500 mg) ili u odgovarajućoj zapremini natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) kako bi se dobila konačna koncentracija tiotepe između 0,5 i 1 mg/mL.

Primena

Rastvor za infuziju tiotepe se mora vizuelno pregledati pre primene da ne sadrži čestice. Rastvore koji sadrže talog treba baciti.

Pre i posle svake infuzije, potrebno je isprati trajni kateter sa približno 5 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekcije.

Rastvor za infuziju se mora primeniti pacijentu putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filterom od 0,2 µm. Filtriranje ne menja efikasnost rastvora.

Odlaganje

Thiotepa je isključivo za jednokratnu primenu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd-Palilula

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000462021 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

12.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.