Sp. zn. sukls306255/2023, sukls306256/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thiotepa MSN 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Thiotepa MSN 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Thiotepa MSN 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 15 mg thiotepy.
Po rekonstituci v 1,5 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku 10 mg thiotepy (10 mg/ml)

Thiotepa MSN 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 100 mg thiotepy.
Po rekonstituci v 10 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku 10 mg thiotepy (10 mg/ml)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
Bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Thiotepa MSN je indikován v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky:

- spolu s celotělovým ozařováním nebo bez něho jako příprava před alogenní nebo autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u hematologických onemocnění u dospělých a pediatrických pacientů;
- v případě, kdy je vysoká dávka chemoterapie podporovaná HPCT vhodná k léčbě solidních nádorů u dospělých a pediatrických pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku Thiotepa MSN musí být prováděno pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s přípravnou péčí před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Dávkování

Přípravek Thiotepa MSN je podáván v rozdílných dávkách, v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky, pacientům s hematologickým onemocněním nebo se solidními nádory před HPCT.

Dávkování přípravku Thiotepa MSN je u dospělých a pediatrických pacientů prováděno podle typu HPCT (autologní nebo alogenní) a podle onemocnění.

Dospělí

AUTOLOGNÍ HPCT
Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m^2/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m^2/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
LYMFOM
Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m^2/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m^2/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
LYMFOM CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (CNS)
Doporučená dávka je 185 mg/m^2/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m^2 (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
MNOHOČETNÝ MYELOM
Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m^2/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m^2/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

Solidní nádor

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m^2/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m^2/den (6,76 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
KARCINOM PRSU
Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m^2/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m^2/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
NÁDORY CNS
Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m^2/den (3,38 mg/kg/den) do 250 mg/m^2/den (6,76 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
KARCINOM OVARIA
Doporučená dávka je 250 mg/m^2/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
GERMINÁLNÍ NÁDORY
Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m^2/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m^2/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m^2/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m^2/den (13 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m^2 (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
LYMFOM
Doporučená dávka u lymfomu je 370 mg/m^2/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m^2 (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
MNOHOČETNÝ MYELOM
Doporučená dávka je 185 mg/m^2/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 185 mg/m^2 (5 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
LEUKEMIE
Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m^2/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m^2/den (13 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m^2 (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
THALASEMIE
Doporučená dávka je 370 mg/m^2/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m^2 (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

<u>*Pediatrická populace*</u>

AUTOLOGNÍ HPCT

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m2/den (6 mg/kg/den) do 350 mg/m2/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m2 (42 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
NÁDORY CNS
Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 250 mg/m2/den (10 mg/kg/den) do 350 mg/m2/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m2 (42 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m2/den (5 mg/kg/den) do 250 mg/m2/den (10 mg/kg/den) podávaná v jedné denní infuzi nebo rozdělená do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m2 (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
LEUKEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m2/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m2 (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
THALASEMIE
Doporučená dávka se pohybuje od 200 mg/m2/den (8 mg/kg/den) do 250 mg/m2/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m2 (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

REFRAKTERNÍ CYTOPENIE
Doporučená dávka je 125 mg/m2/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m2 (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ
Doporučená dávka je 125 mg/m2/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m2 (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.
SRPKOVITÁ ANEMIE
Doporučená dávka je 250 mg/m2/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m2 (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin
Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že thiotepa a její metabolity jsou slabě vylučovány močí, úprava dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou renální insuficiencí se nedoporučuje. Doporučuje se nicméně opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
Thiotepa nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že thiotepa je metabolizována hlavně játry, je třeba opatrnosti při používání thiotepy u pacientů s preexistující poruchou funkce jater, zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Úprava dávky se nedoporučuje u přechodných změn jaterních parametrů (viz bod 4.4).

Starší pacienti
Podávání thiotepy nebylo u starších pacientů konkrétně zkoumáno. Nicméně v klinických studiích byla skupině pacientů nad 65 let podávána stejná kumulativní dávka jako ostatním pacientům. Úprava dávky nebyla považována za nutnou.

Způsob podání
Přípravek Thiotepa MSN musí být podáván kvalifikovaným zdravotnickým personálem ve formě 2–4hodinové intravenózní infuze zavedené centrálním žilním katétrem.
Každá injekční lahvička musí být rekonstituována pomocí 1,5 ml (Thiotepa MSN 15 mg) nebo 10 ml (Thiotepa MSN 100 mg) sterilní vody pro injekci. Celkový objem rekonstituovaných lahviček, který má být aplikován, musí být před podáním dále naředěn v 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (nebo v 1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg). U dětí, pokud je dávka nižší než 250 mg, může být použit takový objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby byla získána konečná koncentrace přípravku Thiotepa MSN mezi 0,5 a 1 mg/ml. Návod k rekonstituci a dalšímu naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit místní reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku roztoku thiotepy s pokožkou, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Současné podávání s vakcínou proti žluté zimnici a s živými virovými nebo bakteriálními vakcínami (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Důsledkem léčby thiotepou v doporučených dávkách a podle doporučeného schématu je těžká myelosuprese vyskytující se u všech pacientů. Může se rozvinout těžká granulocytopenie, trombocytopenie, anemie nebo jakákoli jejich kombinace. Během léčby a až do dosažení uzdravení je nutné provádět časté vyšetření kompletního krevního obrazu, včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů. V závislosti na klinickém stavu je třeba přistoupit k podání trombocytů a erytrocytů a rovněž k nasazení růstových faktorů, jako je faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF). Během léčby thiotepou a po dobu nejméně 30 dní po transplantaci se doporučuje každodenní vyšetření počtu trombocytů a erytrocytů.

K prevenci a zvládnutí infekcí během neutropenického období má být zváženo profylaktické nebo empirické použití antiinfektiv (antibakteriálních, antimykotických, antivirových).

Thiotepa nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že thiotepa je metabolizována hlavně játry, je třeba opatrnosti při používání thiotepy u pacientů s preexistující poruchou funkce jater, zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Při léčbě takovýchto pacientů se doporučuje, aby kvůli včasnému zachycení hepatotoxicity byly po transplantaci pravidelně monitorovány sérové aminotransferázy, alkalická fosfatáza a bilirubin.

Větší riziko venookluzivního onemocnění jater může být u pacientů, kteří před léčbou byli ozařováni, absolvovali tři nebo více cyklů chemoterapie, nebo před léčbou podstoupili transplantaci progenitorových buněk (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou srdečních onemocnění. U pacientů, kteří dostávají thiotepu, musí být srdeční funkce pravidelně sledována.

Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou onemocnění ledvin. Během léčby thiotepou je třeba zvážit pravidelné sledování funkce ledvin.

Thiotepa může vyvolat plicní toxicitu, jež může mít aditivní účinky k účinkům způsobeným dalšími cytotoxickými látkami (busulfanem, fludarabinem a cyklofosfamidem) (viz bod 4.8).

Předchozí ozařování mozku a kraniospinální ozařování mohou přispět k závažným toxickým reakcím (např. encefalopatii).

Pacientovi musí být vysvětleno vyšší riziko sekundárních malignit při podávání thiotepy, známého kancerogenu u člověka.

Současné podávání živých atenuovaných vakcín (kromě vakcíny proti žluté zimnici), fenytoinu a fosfenytoinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Thiotepa nesmí být podávána současně s cyklofosfamidem, jsou-li oba přípravky používány ve stejné přípravné fázi léčby. Přípravek Thiotepa MSN musí být podán po ukončení všech cyklofosfamidových infuzí (viz bod 4.5).

Během současného podávání thiotepy a inhibitorů CYP2B6 nebo CYP3A4 je třeba pacienty pečlivě klinicky sledovat (viz bod 4.5).

Jako většina alkylačních látek může thiotepa narušit mužskou nebo ženskou fertilitu. Pacienti (muži) mají před zahájením léčby využít kryoprezervaci spermatu a v průběhu léčby a rok po jejím ukončení nemají počít dítě (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Specifické interakce s thiotepou

Živé virové a bakteriální vakcíny nesmějí být podávány pacientům, kterým je podávána imunosupresivní chemoterapeutická látka, přičemž mezi přerušením léčby a očkováním musí být nejméně tři měsíce odstup.

Má se za to, že thiotepa je metabolizována pomocí CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání s inhibitory CYP2B6 (například klopidogrel a tiklopidin) nebo CYP3A4 (například azolová antimykotika, makrolidy, jako je erythromycin, klarithromycin, telithromycin, a inhibitory proteázy) mohou zvýšit plazmatické koncentrace thiotepy a potenciálně snížit koncentrace aktivního metabolitu TEPA. Současné podávání induktorů cytochromu P450 (jako je rifampicin, karbamazepin a fenobarbital) může zvýšit metabolismus thiotepy a vést k nárůstu plazmatických koncentrací aktivního metabolitu. V průběhu současného podávání thiotepy a těchto léčivých přípravků je tudíž třeba pacienty pečlivě klinicky monitorovat.

Thiotepa je slabý inhibitor CYP2B6 a může tím potenciálně zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných pomocí CYP2B6, jako je ifosfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz a cyklofosfamid. CYP2B6 katalyzuje metabolickou přeměnu cyklofosfamidu na jeho aktivní formu 4-hydroxycyklofosfamid (4-OHCP), a souběžné podávání thiotepy může tudíž vést ke snížení koncentrací aktivního 4-OHCP. V průběhu souběžného podávání thiotepy a těchto léčivých přípravků je tudíž třeba provádět klinické sledování.

Kontraindikace souběžného užívání
Vakcína proti žluté zimnici: riziko fatálního generalizovného vakcínou vyvolaného onemocnění.

Obecně platí, že živé virové a bakteriální vakcíny nesmějí být podávány pacientům, kterým je podávána imunosupresivní chemoterapeutická látka, přičemž mezi přerušením léčby a očkováním musí být nejméně tři měsíce odstup.

Současné užívání se nedoporučuje
Živé atenuované vakcíny (vyjma žluté zimnice): riziko systémového onemocnění s možným fatálním vyústěním. Toto riziko se zvyšuje u pacientů s imunosupresí v důsledku jejich primárního onemocnění.

Pokud je to možné, je třeba použít místo těchto vakcín inaktivovanou virovou vakcínu (poliomyelitida).

Fenytoin: Riziko exacerbace konvulzí vznikající v důsledku snížené absorpce fenytoinu v trávicím traktu, jež je způsobena cytotoxickými léčivými přípravky, nebo riziko zvýšené toxicity a ztráty účinnosti cytotoxického léčivého přípravku v důsledku fenytoinem zvýšeného jaterního metabolismu.

Současné podávání je nutno zvážit
Cyklosporin, takrolimus: Excesivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferativního onemocnění.

Alkylační chemoterapeutické látky, včetně thiotepy, inhibují plazmatickou pseudocholinesterázu o 35 % až 70 %. Působení suxamethonia (sukcinylcholinu) může být prodlouženo o 5 až 15 minut.

Thiotepa nesmí být podávána současně s cyklofosfamidem, jsou-li oba přípravky používány ve stejné přípravné fázi léčby. Přípravek Thiotepa MSN musí být podán po ukončení všech cyklofosfamidových infuzí.

Současné používání thiotepy a jiných myelosupresivních nebo myelotoxických látek (tj. cyklofosfamidu, melfalanu, busulfanu, fludarabinu a treosulfanu) může znásobit riziko hematologických nežádoucích účinků z důvodu překrývajících se profilů toxicity těchto léčivých přípravků.

Interakce charakteristické pro všechny cytotoxické látky
Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy u pacientů s maligním nádorovým onemocněním se často používá antikoagulační léčba. Vysoká variabilita koagulačního stavu u pacientů s maligním nádorovým onemocněním a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií vyžaduje vyšší frekvenci monitorování INR (international normalised ratio), pokud bylo rozhodnuto léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen
Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň 6 měsíců po skončení léčby thiotepou používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby je třeba provést těhotenský test. Pacienti (muži) nemají během léčby a rok po jejím ukončení počít dítě (viz bod 5.3).

Těhotenství
O použití thiotepy v období těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje. V preklinických studiích bylo prokázáno, že thiotepa - stejně jako většina alkylačních látek - způsobuje embryofetální letalitu a teratogenitu (viz bod 5.3). Thiotepa je proto během těhotenství kontraindikována.

Kojení
Není známo, zda se thiotepa vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k jejím farmakologickým vlastnostem a možné toxicitě pro kojené novorozence/kojence je kojení v průběhu léčby thiotepou kontraindikováno.

Fertilita
Stejně jako většina alkylačních látek může thiotepa narušit mužskou a ženskou fertilitu. Pacienti (muži) mají před zahájením léčby využít kryoprezervaci spermií (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Thiotepa MSN má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je pravděpodobné, že určité nežádoucí účinky thiotepy, jako je závrať, bolest hlavy a rozmazané vidění, mohou tyto činnosti ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost thiotepy byla vyhodnocena pomocí přehledu nežádoucích účinků hlášených ve zveřejněných údajích z klinických studií. V těchto studiích dostávalo celkem 6 588 dospělých pacientů a 902 pediatrických pacientů thiotepu v přípravné fázi léčby před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Závažné toxicity zahrnující krevní, jaterní a dýchací systém byly považovány za očekávané následky přípravné fáze léčby a transplantace. Zahrnují infekce a reakci štěpu proti hostiteli (GVHD), které i přes svou nepřímou souvislost byly hlavními příčinami morbidity a mortality, obzvláště u alogenní HPCT.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v rozdílných léčebných režimech s thiotepou jsou: infekce, cytopenie, akutní reakce štěpu proti hostiteli a chronická reakce štěpu proti hostiteli, gastrointestinální poruchy, hemoragická cystitida a zánět sliznice.

Leukoencefalopatie
U dospělých a pediatrických pacientů po četných předchozích chemoterapiích, včetně léčby methotrexátem a radioterapie, byly po léčbě thiotepou hlášeny případy leukoencefalopatie. Některé případy byly fatální.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Dospělí

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s léčebnými režimy obsahujícími thiotepu, hlášené u dospělých pacientů ve více než jen v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. V každé skupině jsou četnosti nežádoucích účinků seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Není známo**
Infekce a infestace	Zvýšená náchylnost k infekcím Sepse		Syndrom toxického šoku	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Sekundární malignity související s léčbou		
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anemie Pancytopenie Granulocytopenie			
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce stěpu proti hostiteli Chronická reakce štěpu proti hostiteli	Hypersenzitivita		
Endokrinní poruchy		Hypopituita-rismus		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Snížená chuť k jídlu Hyperglykemie			

Třídy orgánových systémů	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Není známo**
Psychiatrické poruchy	Stav zmatenosti Změny psychiky	Úzkost	Delirium Nervozita Halucinace Agitovanost	
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy Rozmazané vidění Encefalopatie Epileptický záchvat (křeče) Parestezie	Intrakraniální aneurysma Extrapyramidové poruchy Kognitivní poruchy Cerebrální krvácení		Leuko-encefalopatie
Poruchy oka	Konjunktivitida	Katarakta		
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršení sluchu Ototoxicita Tinitus			
Srdeční poruchy	Arytmie	Tachykardie Srdeční selhání	Kardiomyopatie Myokarditida	
Cévní poruchy	Lymfedém Hypertenze	Hemoragie Embolie		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Syndrom idiopatické pneumonie Epistaxe	Plicní edém Kašel Pneumonitida	Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Ezofagitida Zvracení Průjem Dyspepsie Bolest břicha Enteritida Kolitida	Zácpa Gastrointestinální perforace Ileus	Gastrointestinální vředy	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater Hepatomegalie Žloutenka			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Pruritus Alopecie	Erytém	Poruchy pigmentace Erytrodermická psoriáza	Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad Myalgie Artralgie			
Poruchy ledvin a močových cest	Hemoragická cystitida	Dysurie Oligurie Renální selhání Cystitida Hematurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Azoospermie Amenorea Vaginální krvácení	Menopauzální příznaky Ženská infertilita Mužská infertilita		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka Astenie Zimnice Generalizovaný edém Zánět v místě aplikace Bolest v místě aplikace Zánět sliznic	Multiorgánové selhání Bolest		
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina aminotransferáz Zvýšená hladina amylázy v krvi	Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Zvýšená hladina gama-glutamyltrans-ferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Zvýšená hladina aspartátamino-transferázy		

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s léčebnými režimy obsahujícími thiotepu, hlášené u pediatrických pacientů ve více než jen v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. V každé skupině jsou četnosti nežádoucích účinků seřazeny dle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi

časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	**Velmi časté**	**Časté**	**Není známo**
Infekce a infestace	Zvýšená náchylnost k infekcím Sepse	Trobocytopenická purpura	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Sekundární malignity související s léčbou	
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anemie Pancytopenie Granulocytopenie		
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce štěpu proti hostiteli Chronická reakce štěpu proti hostiteli		
Endokrinní poruchy	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypotyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Hyperglykemie		
Psychiatrické poruchy	Změny psychiky	Duševní poruchy způsobené celkovým zdravotním stavem	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Encefalopatie Epileptický záchvat (křeče) Cerebrální krvácení Porucha paměti Paréza	Ataxie	Leuko-encefalopatie
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršení sluchu		
Srdeční poruchy	Srdeční zástava	Kardiovaskulární insuficience Srdeční selhání	
Cévní poruchy	Hemoragie	Hypertenze	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Pneumonitida	Syndrom idiopatické pneumonie Plicní hemoragie Plicní edém Epistaxe Hypoxie Zástava dýchání	Pulmonální arteriální hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Zvracení Průjem Bolesti břicha	Enteritida Střevní obstrukce	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater	Jaterní selhání	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Erytém Olupování kůže Poruchy pigmentace		Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Růstová retardace		
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močového měchýře	Renální selhání Hemoragická cystitida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka Zánět sliznic Bolest Multiorgánové selhání		
Vyšetření	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina aminotransferáz Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina aspartátamino-transferázy Zvýšená hladina alaninamino-transferázy	Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální hodnoty elektrolytů v krvi Prodloužení protrombinového času	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním thiotepou. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, které lze očekávat v případě předávkování, jsou myeloablace a pancytopenie.
Není známo žádné antidotum thiotepy.
Je třeba pečlivě sledovat hematologický stav a, je-li to z lékařského hlediska indikováno, zavést důkladná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, alkylační látky, ATC kód: L01AC01

Mechanismus účinku
Thiotepa je polyfunkční cytotoxická látka chemicky a farmakologicky příbuzná s dusíkatým yperitem. Radiomimetické působení thiotepy se odehrává pomocí uvolnění ethylen-iminových radikálů, které, jako v případě léčby ozařováním, narušují vazby DNA, např. alkylací guaninu na N-7, rozbitím vazby mezi purinovou bází a cukrem a uvolněním alkylovaného guaninu.

Klinická účinnost a bezpečnost
Přípravná fáze léčby musí zabezpečit cytoredukci a v ideálním případě eradikaci onemocnění. U thiotepy představuje ablace kostní dřeně toxicitu, která omezuje její dávku, což dovoluje významně navýšit dávku s infuzí autologní HPCT. U alogenní transplantace hematopoetických progenitorových buněk musí být přípravná fáze léčby dostatečně imunosupresivní a myeloablativní, aby překonala odmítnutí štěpu hostitelem. V důsledku vysoce myeloablativních vlastností zvyšuje thiotepa u příjemce imunosupresi a myeloablaci, a tím zesiluje přihojení štěpu (engraftment). To vyvažuje ztrátu účinků reakce štěpu proti leukemii související s reakcí štěpu proti hostiteli. Jako alkylační činidlo vyvolává thiotepa nejsilnější inhibici růstu nádorových buněk *in vitro* s nejmenším zvýšením koncentrace léčivého přípravku. V důsledku nepřítomnosti extramedulární toxicity i přes navyšování dávky nad dávky myelotoxické je thiotepa používána po desetiletí v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky před autologní a alogenní HPCT.
Výsledky publikovaných klinických studií podporujících účinnost thiotepy jsou shrnuty:

Autologní HPCT

Hematologická onemocnění
Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná fáze léčby, v níž je použita thiotepa, je myeloablativní.
Přežití bez známek onemocnění (disease free survival, DFS): Po pěti letech bylo hlášeno očekávaných 43 %, což potvrzuje, že přípravná fáze léčby s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinným léčebným postupem v léčbě pacientů s hematologickými onemocněními.
Relaps: ve všech přípravných fázích léčby s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů (znovuvzplanutí) po více než 1 roce 60 % nebo nižší, což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost. V některých hodnocených přípravných fázích léčby byl výskyt relapsů nižší než 60 % rovněž hlášen po pěti letech.
Celkové přežití (overal survival, OS): celkové přežití se pohybovalo od 29 % do 87 % s fází následného sledování od 22 až do 63 měsíců.
Mortalita v souvislosti s léčbou (regimen related mortality, RRM) a peritransplantační mortalita (transplant related mortality, TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 2,5 % do 29 %.

Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 21 % po 1 roce, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby zahrnující thiotepu pro autologní HPCT u dospělých pacientů s hematologickými onemocněními.
Solidní nádory
Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná fáze léčby, v níž je použita thiotepa, je myeloablativní.
Přežití bez známek onemocnění (DFS): hlášená procenta s následným sledováním delším než 1 rok potvrzují, že přípravná fáze léčby s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů se solidními nádory.
Relaps: ve všech přípravných fázích léčby s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů po více než 1 roce nižší než 60%, což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost. V některých případech byl hlášený výskyt relapsů 35% po pěti letech a 45% po šesti letech.
Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 30 % do 87 % s fází následného sledování od 11,7 do 87 měsíců.
Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 2 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 7,4 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro autologní HPCT u dospělých pacientů se solidními nádory.

Alogenní HPCT

Hematologická onemocnění
Engraftment: při hojení štěpu (engraftment) bylo dosaženo (92 % – 100 %) ve všech hlášených přípravných fázích léčby a má se za to, že k němu došlo v očekávanou dobu. Lze proto vyvodit, že přípravná fáze léčby s použitím thiotepy je myeloablativní.
Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD): všechny hodnocené přípravné fáze zajistily nízký výskyt akutní reakce štěpu proti hostiteli stupně III-IV (od 4 % do 24 %).
Přežití bez známek onemocnění (DFS): hlášená procenta s následným sledováním od 1 do 5 let potvrzují, že přípravná fáze s použitím thiotepy následovaná alogenní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů s hematologickými onemocněními.
Relaps: ve všech přípravných fázích s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů po více než 1 roce nižší než 40 % (což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost). V některých případech byl výskyt relapsů nižší než 40 % hlášený rovněž po 5 letech a 10 letech.
Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 31 % do 81 % s fází následného sledování od 7,3 až do 120 měsíců.
Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny nízké hodnoty, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou u alogenní HPCT u dospělých pacientů s hematologickými onemocněními.

Pediatrická populace

Autologní HPCT

Solidní nádory
Engraftment: byl dosažen ve všech hlášených přípravných fázích léčby s thiotepou.
Přežití bez známek onemocnění (DFS): v následném sledování probíhajícím od 36 do 57 měsíců se DFS ve sledovaných studiích pohybovalo v rozmezí od 46 % do 70 %. Vzhledem k tomu, že všichni pacienti byli léčeni pro vysoce rizikové solidní nádory, výsledky DFS potvrzují, že přípravné fáze léčby s thiotepou následované autologní HPCT jsou účinnými léčebnými postupy v léčbě pediatrických pacientů se solidními nádory.
Relaps: ve všech hlášených přípravných fázích léčby s thiotepou se výskyt relapsů po 12 až 57 měsících pohyboval v rozmezí od 33 % do 57 %. Vzhledem k tomu, že všichni pacienti mají rekurenci solidního nádoru nebo jeho špatnou prognózu, podporují tyto hodnoty účinnost přípravných fází léčby založených na thiotepě.
Celkově přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 17 % do 84 % s fází následného sledování od 12,3 až do 99,6 měsíců.
Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 26,7 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 18 %, což potvrzuje

bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro autologní HPCT u pediatrických pacientů se solidními nádory.

Alogenní HPCT

Hematologická onemocnění
Engraftment: přihojení štěpu (engraftment) bylo dosaženo ve všech hodnocených přípravných režimech léčby s thiotepou s poměrem úspěšnosti 96 % – 100 %. Hematologická obnova nastává v očekávané době.
Přežití bez známek onemocnění (DFS): bylo hlášeno v rozmezí 40 % – 75 % s následným sledováním delším než 1 rok. Výsledky DFS potvrzují, že přípravné fáze léčby s thiotepou následované alogenní HPCT jsou účinnými léčebnými postupy v léčbě pediatrických pacientů s hematologickými onemocněními.
Relaps: ve všech hlášených přípravných režimech léčby s thiotepou byl výskyt relapsů v rozmezí 15 % – 44 %. Tyto údaje potvrzují účinnost přípravných režimů léčby založených na thiotepě u všech hematologických onemocnění.
Celkově přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo od 50 % do 100 % s fází následného sledování od 9,4 až do 121 měsíců.
Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 2,5 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 30 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro alogenní HPCT u pediatrických pacientů s hematologickými onemocněními.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Thiotepa je nespolehlivě absorbována z gastrointestinálního traktu: nestabilita v kyselém prostředí znemožňuje podávat thiotepu perorálně.

Distribuce
Thiotepa je vysoce lipofilní látka. Po intravenózním podání se plazmatické koncentrace léčivé látky hodí pro dvoukompartmentový model s rychlou distribuční fází. Distribuční objem thiotepy je velký a je udáván v rozmezí od 40,8 l/m^2 do 75 l/m^2 , což ukazuje na distribuci do celkové tělesné tekutiny. Zdánlivý distribuční objem thiotepy se jeví jako nezávislý na podané dávce. Volná frakce nevázaná na bílkoviny v plazmě činí 70–90 %; byla zaznamenána nevýznamná vazba thiotepy na gama globulin a minimální vazba na albumin (10–30 %).
Po intravenózním podání je expozice léčivého přípravku v mozkomíšním moku téměř shodná s expozicí v plazmě; průměrná hodnota poměru AUC v mozkomíšním moku a plazmě je pro thiotepu 0,93. Koncentrace TEPA, prvního zaznamenaného aktivního metabolitu thiotepy, v mozkomíšním moku a plazmě převyšuje koncentrace původní látky.

Biotransformace
Thiotepa podléhá rychlému a rozsáhlému jaternímu metabolismu a metabolity mohou být zjištěny v moči během 1 hodiny po infuzi. Metabolity jsou aktivní alkylační látky, ale jejich roli v protinádorovém působení thiotepy je třeba ještě objasnit. Thiotepa podléhá oxidativní desulfuraci izoenzymy CYP2B a CYP3A cytochromu P450 na hlavní a aktivní metabolit TEPA (triethylenfosforamid). Celkové vyloučené množství thiotepy a jejích identifikovaných metabolitů odpovídá za 54–100 % celkové alkylační aktivity, což naznačuje přítomnost dalších alkylujících metabolitů. Během přeměny GSH konjugátů na N-acetylcysteinové konjugáty jsou vytvořeny GSH, cysteinylglycin a cysteinové konjugáty. Tyto metabolity se nenacházejí v moči a, pokud jsou vytvořeny, jsou pravděpodobně vylučovány žlučí nebo jsou jako přechodné metabolity rychle přeměněny na thiotepa-merkapturát.

Eliminace
Celková clearance thiotepy se pohybuje v rozmezí od 11,4 do 23,2 l/h/m^2. Eliminační poločas kolísá od 1,5 do 4,1 hodin. Identifikované metabolity TEPA, monochlorotepa a thiotepa-merkapturát jsou všechny vylučovány močí. Thiotepa je téměř úplně vyloučena močí po 6 hodinách a TEPA po 8

hodinách. Průměrný podíl thiotepy a jejích metabolitů v moči je 0,5 % pro nezměněný léčivý přípravek a monochlorotepu a 11 % pro TEPA a thiotepa-merkapturát.

Linearita/nelinearita
Neexistuje žádný jasný důkaz saturace mechanismu metabolické clearance ve vysokých dávkách thiotepy.

Zvláštní populace

Pediatrická populace
Farmakokinetika vysoké dávky thiotepy u dětí od 2 do 12 let se nejeví jako odlišná od hodnot zaznamenaných u dětí, kterým bylo podáváno 75 mg/m^2, nebo u dospělých, jimž byly podávány stejné dávky.

Porucha funkce ledvin
Vliv poruchy funkce ledvin na eliminaci thiotepy nebyl hodnocen.

Porucha funkce jater
Vliv poruchy funkce jater na metabolismus a eliminaci thiotepy nebyl hodnocen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání nebyly provedeny.
Bylo prokázáno, že thiotepa je *in vitro* a *in vivo* genotoxická a kancerogenní u myší a potkanů. Prokázalo se, že thiotepa snižuje fertilitu a ovlivňuje spermatogenezi u samců myší a poškozuje ovariální funkci u samic myší. Byla teratogenní u myší a potkanů a fetoletální u králíků. Tyto účinky byly pozorovány u dávek nižších, než jsou dávky používané u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Přípravek Thiotepa MSN je v kyselém prostředí nestálý.
Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
2 roky.

Po rekonstituci
Chemická a fyzikální stabilita přípravku po rekonstituci před použitím byla prokázána na dobu 8 hodin při uchovávání při teplotě 2–8 °C.

Po naředění
Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při uchovávání při teplotě 2–8 °C a na dobu 4 hodin při uchovávání při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička
Uchovávejte a přepravujte chlazené (2–8 °C).
Chraňte před mrazem.

Po rekonstituci a naředění
Podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 mg:
3 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou, zapečetěná hliníkovým odtrhovacím krytem s červeným plastovým diskem, obsahující 15 mg thiotepy.

100 mg:
10 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou, zapečetěná hliníkovým odtrhovacím krytem s červeným plastovým diskem, obsahující 15 mg thiotepy.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava přípravku Thiotepa MSN
Je třeba dodržovat postupy pro řádné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a pro jejich likvidaci. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním.
Stejně jako u jiných cytotoxických látek je při zacházení a přípravě roztoků přípravku Thiotepa MSN zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo náhodnému kontaktu s kůží nebo sliznicemi. V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit lokální reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku thiotepy s kůží, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou.

Rekonstituce
Přípravek Thiotepa MSN 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok musí být rekonstituován v 1,5 ml sterilní vody pro injekci. Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky natáhněte 1,5 ml sterilní vody pro injekci.
Přípravek Thiotepa MSN 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok musí být ekonstituován v 10 ml sterilní vody pro injekci. Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky natáhněte 10 ml sterilní vody pro injekci.

Vstříkněte obsah injekční stříkačky do lahvičky skrze pryžovou zátku.
Odstraňte stříkačku a jehlu a ručně promíchejte opakovaným převracením lahvičky.
Rekonstituované roztoky mohou příležitostně vykazovat opalescenci nebo malé shluky polymerovaných částic v důsledku polymerace thiotepy, což je inherentní vlastnost tohoto přípravku; takové roztoky je však stále možné použít k dalšímu ředění v infuzním vaku.

Další ředění v infuzním vaku
Rekonstituovaný roztok je hypotonický a musí být před podáním dále naředěn v 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentaci 9 mg/ml (0,9%) (nebo v 1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg) nebo v takovém objemu injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby byla získána konečná koncentrace přípravku Thiotepa MSN mezi 0,5 a 1 mg/ml.

Podání
Infuzní roztok Thiotepa MSN je třeba před podáním vizuálně zkontrolovatohledně obsahu částic. Intenzita opalescence nebo shlukování částic se při dalším ředění v infuzním vaku výrazně sníží až zcela vymizí, což svědčí o tom, že se nejedná o cizorodé částice. Roztoky obsahující jakékoli částice

je třeba zlikvidovat. Infuzní roztok musí být podáván pacientům pomocí infuzního setu vybaveného 0,2 μm in-line filtrem.
Filtrace nemění účinnost roztoku.

Před každou infuzí a po každé infuzi je třeba zavedený katétr propláchnout přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Likvidace
Přípravek Thiotepa MSN je purčen ouze k jednorázovému použití.
Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15 mg: 44/588/23-C
100 mg: 44/589/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. 7. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 7. 2025