

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 15 mg thiotepy.

Po rekonstituci s 1,5 ml vody pro injekci obsahuje jeden ml roztoku 10 mg thiotepy (10 mg/ml).

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg thiotepy.

Po rekonstituci s 10 ml vody pro injekci obsahuje jeden 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 prášek nebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Thiotepa Fresenius Kabi je indikován v kombinaci s jinými chemoterapeutickými léčivými přípravky:

- s celkovým ozářením těla (total body irradiation, TBI) nebo bez něj, jako přípravná režimová léčba (conditioning treatment) před alogenní nebo autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u hematologických onemocnění u dospělých a pediatrických pacientů;
- kdy je pro léčbu solidních nádorů u dospělých a pediatrických pacientů vhodná vysokodávkovaná chemoterapie s podporou HPCT

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání thiotepy musí být prováděno pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s přípravnou režimovou léčbou před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Dávkování

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

Dávkování thiotepy 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/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/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 jdoucí dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

LYMFOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné infuzi denně, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě jdoucí dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

LYMFOM CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (CNS)

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě jdoucí dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě jdoucí dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/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 jdoucích dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

Karcinom prsu

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/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 jdoucích dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 250 mg/m²/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 jdoucí dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

KARCINOM OVARIA

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě jdoucí dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 500 mg/m² (13,51 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

GERMINÁLNÍ NÁDORY

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě jdoucí dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/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 jdoucí dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

LYMFOM

Doporučená dávka u lymfomu je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 185 mg/m² (5 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

LEUKEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/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 jdoucí dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

THALASEMIE

Doporučená dávka je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

Pediatrická populace

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 jdoucí dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné režimové 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 jdoucí dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné režimové 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 jdoucí dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné režimové 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 režimové 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 režimové léčby.

REFRAKTERNÍ CYTOPENIE

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 3 po sobě jdoucí dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě jdoucí dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné režimové léčby.

SRPKOVITÁ ANÉMIE

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 režimové léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

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 dbát opatrnosti (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 dbát 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 Fresenius Kabi musí být podáván kvalifikovaným lékařem ve formě 2–4hodinové intravenózní infuze zavedené centrálním žilním katétrem.

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna 15mg injekční lahvička thiotepy musí být rekonstituována s 1,5 ml sterilní vody pro injekci. Celkový objem rekonstituovaných lahviček, které mají být podány, je třeba před podáním dále naředit v 500 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) (1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500

mg). U dětí, pokud je dávka nižší než 250 mg, lze použít odpovídající objem roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se dosáhlo konečné koncentrace thiotepy mezi 0,5 a 1 mg/ml. Pokyny pro rekonstituci a další ředění před podáním viz bod 6.6.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna 100mg injekční lahvička thiotepy musí být rekonstituována s 10 ml sterilní vody pro injekci. Celkový objem rekonstituovaných lahviček, které mají být podány, je třeba před podáním dále naředit v 500 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) (1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg). U dětí, pokud je dávka nižší než 250 mg, lze použít odpovídající objem roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se dosáhlo konečné koncentrace thiotepy mezi 0,5 a 1 mg/ml. Pokyny pro rekonstituci a další ředění před podáním viz bod 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Mohou se vyskytnout lokální reakce spojené s náhodným kontaktem s thiotepou. Proto se při přípravě infuzního roztoku doporučuje používat rukavice. Při náhodném kontaktu roztoku thiotepy s kůží je třeba kůži okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou. Pokud thiotepa náhodně dostane do kontaktu se sliznicemi, je třeba je důkladně vypláchnout vodou (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Podávání současně 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 doporučené dávce a podle doporučeného schématu je těžká myelosuprese vyskytující se u všech pacientů. Může se rozvinout těžká granulocytopenie, trombocytopenie, anémie nebo jejich kombinace. Během léčby a až do 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 zvaženo 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 dbát 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 sérové aminotransferázy, alkalická fosfatáza a bilirubin byly po transplantaci pravidelně monitorovány kvůli včasnému zachycení hepatotoxicity.

Větší riziko venookluzivního onemocnění 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).

Je třeba dvát zvýšené opatrnosti u pacientů s anamnézou srdečních onemocnění. U pacientů, kteří dostávají thiotepu, musí být pravidelně sledována srdeční funkce.

Je třeba dvát zvýšené opatrnosti 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 má být vysvětleno vyšší riziko sekundárních malignit při podávání thiotepy, známého karcinogenu 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 režimové léčbě. Thiotepa musí být podávána 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 mít thiotepa negativní vliv na mužskou nebo ženskou fertilitu. Pacienti (muži) mají před zahájením léčby využít kryoprezervaci spermatu a v průběhu léčby a nejméně 3 měsíce po jejím ukončení nemají počít dítě. Ženy ve fertilním věku nemají otěhotnět během léčby a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení (viz bod 4.6).

Po ukončení léčby thiotepou se pacientkám, které plánují mít děti, doporučuje vyhledat genetické poradenství.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 ukončením léčby a očkováním musí být nejméně tříměsíční odstup.

Má se za to, že je thiotepa 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 pro 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 používání

Vakcína proti žluté zimnici: riziko fatálního generalizovaného vakcínou vyvolaného onemocnění.

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

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 režimové léčbě. Thiotepa musí být podávána po ukončení všech cyklofosfamidových infuzí.

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

Interakce charakteristické pro všechny cytotoxické látky

Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy u pacientů s malignitami 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 nejméně 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby je třeba provést těhotenský test. Pacienti (muži) nemají během léčby a nejméně 3 měsíce 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 může mít významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Je pravděpodobné, že některé 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 režimové léčbě před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Závažné toxicity zahrnující krevní, jaterní a dýchací systém byly považovány za očekávané následky přípravné režimové 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 skončily fatálně.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Dospělí

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s přípravnou režimovou léčbou obsahující 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ 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 (včetně cyst a polypů)		Sekundární malignity související s léčbou		
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anémie Pancytopenie Granulocytopenie			
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce štěpu proti hostiteli Chronická reakce štěpu proti hostiteli	Hypersenzitivita		
Endokrinní poruchy		Hypopituitarismus		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Snížená chuť k jídlu Hyperglykémie			

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 Krvácení do mozku		Leukoencefalopatie
Poruchy zraku	Konjunktivitida	Katarakta		
Poruchy ucha a labyrintu	Porucha sluchu Ototoxicita Tinitus			
Srdeční poruchy	Arytmie	Tachykardie Srdeční selhání	Kardiomyopatie Myokarditida	
Cévní poruchy	Lymfedém Hypertenze	Krvácení Embolie		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Syndrom idiopatické pneumonie Epistaxe	Plicní edém Kašel Pneumonitida	Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Ezofagitida Zvracení Průjem Dyspepsie Bolesti břicha Enteritida Kolitida	Zácpa Gastrointestinální perforace Ileus	Gastrointestinální vředy	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater Hepatomegalie Žloutenka			
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Pruritus Alopecie	Erytém	Poruchy pigmentace Erythrodermická psoriáza	Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové, kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad Myalgie Artalgie			
Poruchy ledvin a močových cest	Hemoragická cystitida	Dysurie Oligurie Renální selhání Cystitida Hematurie		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Azoospermie Amenorea Vaginální krvácení	Příznaky menopauzy Ženská infertilita Mužská infertilita		
Celkové poruchy a reakce v místě podání	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 urey v krvi Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s přípravnou režimovou léčbou obsahující 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ 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 Sepsa	Trombocytopenická purpura	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)		Sekundární malignity související s léčbou	
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anémie Pancytopenie Granulocytopenie		
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce štěpu proti hostiteli Chronická reakce štěpu proti hostiteli		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Endokrinní poruchy	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypotyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Hyperglykémie		
Psychiatrické poruchy	Změny psychiky	Duševní poruchy způsobené celkovým zdravotním stavem	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Encefalopatie Epileptický záchvat (křeče) Krvácení do mozku Poruchy paměti Parestezie	Ataxie	Leukoencefalopatie
Poruchy ucha a labyrintu	Porucha sluchu		
Srdeční poruchy	Zástava srdce	Srdeční insuficience Srdeční selhání	
Cévní poruchy	Krvácení	Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Pneumonitida	Syndrom idiopatické pneumonie Krvácení do plic Plicní edém Epistaxe Hypoxie Zástava dýchání	Plicní arteriální hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Zvracení Průjem Bolesti břicha	Enteritida Střevní obstrukce	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater	Selhání jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Erytém Deskvamace Poruchy pigmentace	Erytém	Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové, 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 podání	Horečka Zánět sliznic Bolest Multiorgánové selhání		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Vyšetření	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina aminotransferáz Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Zvýšená hladina urey v krvi Abnormální hodnot krevních elektrolytů Proloužení 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou zkušenosti s předávkováním thiotepou. Nejzdůležitější 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 ethyleniminových 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 režimová léčba musí zabezpečit cytoredukcí a v ideálním případě eradikaci onemocnění. U thiotey 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 režimová léčba dostatečně imunopresivní a myeloablativní, aby překonala odmítnutí štěpu hostitelem. V důsledku vysoce myeloablativních vlastností zvyšuje thiotepa u příjemce imunopresi 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 navýšování 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, které podporují účinnost thiotepy, jsou shrnuty:

Autologní HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná režimová léčba, 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 režimová léčba s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinným léčebným postupem v léčbě pacientů s hematologickými nemocněními.

Relaps: ve všech přípravných režimových léčbách s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů po více než 1 roce 60% nebo nižší, což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost.

V některých hodnocených přípravných režimových léčbách byl výskyt relapsů nižší než 60 % rovněž hlášen po pěti letech.

Celkové přežití (overall survival, OS): celkové přežití se pohybovalo od 29 % do 87 % s fází následného sledování od 22 až do 63 měsíců.

Mortalita v souvislosti s režimem (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 režimové léčby zahrnující thiotepu pro autologní HPCT u dospělých pacientů s hematologickými onemocněními.

Solidní nádory

Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná režimová léčba, v níž je použita thiotepa, je myeloablativní.

Přežití bez známek onemocnění (DFS): hlášená procenta s následným sledováním delším než 1 rok potvrzují, že přípravná režimová léčba s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů se solidními nádory.

Relaps: ve všech přípravných režimových léčbách 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 režimem (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 režimové léčby s thiotepou pro autologní HPCT u dospělých pacientů se solidními nádory.

Alogenní HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: přihojení štěpu bylo dosaženo (92–100 %) ve všech hlášených přípravných režimech léčby a má se za to, že k němu došlo v očekávanou dobu. Lze proto vyvodit, že přípravná režimová léčba s použitím thiotepy je myeloablativní.

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD): všechny hodnocené přípravné režimové léčby 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 režimová léčba s použitím thiotepy následovaná alogenní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů s hematologickými onemocněními.

Relaps: ve všech přípravných režimových léčbách 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 režimem (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny nízké hodnoty, což potvrzuje bezpečnost přípravné režimové 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 režimech 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 režimové léčby s thiotepou následované autologní HPCT jsou účinnými léčebnými postupy v léčbě pediatrických pacientů se solidními nádory.

Relaps: ve všech hlášených přípravných fázích 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 založených na thiotepě.

Celkové 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 režimem (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 režimové léčby s thiotepou pro autologní HPCT u pediatrických pacientů se solidními nádory.

Alogenní HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: přihojení štěpu 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 40–75 % s následným sledováním delším než 1 rok. Výsledky DFS potvrzují, že přípravné režimové 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 založených na thiotepě u všech hematologických onemocnění.

Celkové 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 režimem (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 režimové 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/m² do 75 l/m², 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 gamaglobulin 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. AUC a 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/hod/m². 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 skupiny pacientů

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/m², 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 myši a potkanů. Prokázalo se, že thiotepa snižuje fertilitu a ovlivňuje spermatogenezi u samců myši a poškozuje ovariální funkci u samic myši. Byla teratogenní u myši 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

Uhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Thiotepa je nestálá v kyselém prostředí.

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

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
15 měsíců

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
24 měsíců

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána na dobu 8 hodin při uchování při 2 °C–8 °C.

Po naředění

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

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C–8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neotevřená injekční lahvička

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

Po rekonstituci a naředění

Podmínky uchování rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého, tubulárního skla s chlorbutylovou pryžovou zátkou se zeleným hliníkovým odtrhovacím uzávěrem o objemu 6 ml.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého, tubulárního skla s chlorbutylovou pryžovou zátkou s modrým hliníkovým odtrhovacím uzávěrem o objemu 10 ml.

Každá injekční lahvička o obsahu 15 mg a 100 mg je zabalena do smršťovací fólie (bez zásobníku) nebo umístěna do zásobníku s víčkem a poté vložena do samostatné krabičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava přípravku Thiotepa Fresenius Kabi

Je třeba zvážit postup pro správnou manipulaci s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidaci. Všechny postupy přenosu vyžadují přísné dodržování aseptických podmínek, nejlépe s použitím bezpečnostní digestoře s vertikálním laminárním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek je při zacházení a přípravě roztoků thiotepy zapotřebí dbát opatrnosti, aby se zabránilo náhodnému kontaktu s kůží nebo sliznicemi. Mohou se vyskytnout lokální reakce spojené s náhodnou expozicí thiotepou. Při přípravě infuzního roztoku se doporučuje používat rukavice. Dojde-li k náhodnému kontaktu thiotepy s kůží, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto mýdlem a vodou. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou.

Rekonstituce

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Thiotepa Fresenius Kabi musí být rekonstituován s 1,5 ml sterilní vody pro injekci. Injekční stříkačkou s jehlou asepticky odeberte 1,5 ml sterilní vody pro injekci.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Thiotepa Fresenius Kabi musí být rekonstituován s 10 ml sterilní vody pro injekci. Injekční stříkačkou s jehlou asepticky odeberte 10 ml sterilní vody pro injekci.

Obsah stříkačky vstříkněte do injekční lahvičky přes pryžovou zátku.

Vyjměte injekční stříkačku s jehlou a promíchejte ručně opakovaným převrácením.

Použijte pouze bezbarvý roztok bez jakýchkoliv částic. Rekonstituované roztoky mohou občas vykazovat opalescenci; takové roztoky lze přesto podávat.

Další ředění v infuzním vaku

Rekonstituovaný roztok je hypotonický a musí být před podáním dále naředěn v 500 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg) nebo vhodným objemem roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se dosáhlo konečné koncentrace thiotepy mezi 0,5 a 1 mg/ml.

Podání

Přípravek Thiotepa Fresenius Kabi musí být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje pevné částice. Roztoky obsahující sraženiny je třeba zlikvidovat.

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

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

Likvidace

Přípravek Thiotepa Fresenius Kabi je pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15 mg: 44/525/20-C
100 mg: 44/526/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 4. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 10. 2025