

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Tiotepa Fresenius Kabi 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 100 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije, svaki ml otopine sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli prašak ili kolačić.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Tiotepa Fresenius Kabi je indiciran, u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima:

- uz ili bez zračenja cijelog tijela, kao pripremno liječenje prije alogene ili autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS) u hematoloških bolesti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika;
- kada je visoko-dozna kemoterapija, uz potporu sa TKMS, prikladna za liječenje solidnih tumora u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjena tiotepe mora biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u pripremnom liječenju prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

##### Doziranje

Tiotepa se daje u različitim dozama, u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, prije TKMS, bolesnicima s hematološkim bolestima ili sa solidnim tumorima.

Potrebno doziranje tiotepe kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika ovisi o tipu TKMS (autologna ili alogena) i bolesti.

##### *Odrasli*

##### *AUTOLOGNA TKMS*

##### *Hematološke bolesti*

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## LIMFOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup>/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/kg/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## *Solidni tumori*

Preporučena doza kod solidnih tumora je u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 2 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## RAK DOJKE

Preporučena doza kreće se u rasponu od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 do 5 uzastopnih dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 3 do 4 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## RAK JAJNIKA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije autologne TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## TUMORI ZAMETNIH STANICA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

## ALOGENA TKMS

## *Hematološke bolesti*

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LIMFOM

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LEUKEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 185 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup>/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 2 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

#### *AUTOLOGNA TKMS*

#### *Solidni tumori*

Preporučena doza kreće se u rasponu od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 do 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TUMORI CNS-a

Preporučena doza kreće se u rasponu od 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup>/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije autologne TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### *ALOGENA TKMS*

#### *Hematološke bolesti*

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogene TKMS ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### TALASEMIJA

Preporučena doza kreće se u rasponu od 200 mg/m<sup>2</sup>/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije, koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 3 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m<sup>2</sup>/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, koja se primjenjuje tijekom 2 uzastopna dana prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### ANEMIJA SRPASTIH STANICA

Preporučena doza je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije koje se primjenjuju prije alogene TKMS, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedene studije kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kako se tiotepa i njegovi metaboliti slabo izlučuju mokraćom, promjena doziranja se ne preporučuje u bolesnika s blagom ili umjerenom bubrežnom insuficijencijom. U svakom slučaju, preporučuje se oprez (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Tiotepa nije proučena kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tiotepa uglavnom metabolizira putem jetre, treba biti oprezan kada se ista koristi kod bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebice kod onih s teškim oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se promjena doziranja u slučaju prolaznih promjena jetrenih parametara (vidjeti dio 4.4).

##### *Stariji*

Primjena tiotepe nije posebno proučavana kod starijih bolesnika. Ipak, u kliničkim studijama, dio bolesnika preko 65 godina starosti je primio iste ukupne doze kao i ostali bolesnici. Nije bilo potrebe za prilagodbom doze.

#### Način primjene

Primjena lijeka Tiotepa Fresenius Kabi mora biti provedena od strane kvalificiranog medicinskog osoblja preko intravenske infuzije u trajanju od 2-4 sata, putem središnjeg venskog katetera.

Svaka bočica mora biti rekonstituirana s 10 ml sterilne vode za injekcije. Ukupni volumen rekonstituiranih bočica koje će se upotrijebiti treba dalje razrijediti u 500 ml otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) prije primjene (1000 ml ako je doza veća od 500 mg). Kod djece, ako je doza je manja od 250 mg, prikladni volumen otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) se može koristiti kako bi se dobila konačna koncentracija tiotepe između 0,5 i 1 mg/ml. Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju prije primjene, vidjeti dio 6.6.

*Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka*

Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Stoga se preporučuje uporaba rukavica prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, koža se mora odmah temeljito oprati sa sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju temeljito isprati s vodom (vidjeti dio 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice i cjepiva sa živim virusima i bakterijama (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Posljedica liječenja sa tiotepom, u preporučenim dozama i prema preporučenom rasporedu, je izrazita mijelosupresija koja se javlja kod svih bolesnika. Mogu se razviti teška granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ili bilo koja od kombinacija prethodno spomenutih stanja. Tijekom liječenja 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 primjena čimbenika rasta kao što je faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF). Tijekom terapije sa tiotepom kao i do najmanje 30 dana poslije transplantacije se preporučuje svakodnevno određivanje broja leukocita i trombocita.

Treba razmotriti profilaktičku ili empirijsku uporabu antiinfektivnih lijekova (bakterijskih, gljivičnih, virusnih) za prevenciju i liječenje infekcija za vrijeme trajanja neutropenije.

Tiotepa nije proučavana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tiotepa uglavnom metabolizira putem jetre, treba biti oprezan kada se ista koristi kod bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebice kod onih s teškim oštećenjem funkcije jetre. U liječenju ovih bolesnika, za rano otkrivanje hepatotoksičnosti, preporuča se redovito praćenje serumskih transaminaza, alkalne fosfataze i bilirubina u danima nakon transplantacije.

Bolesnici u kojih je prethodno provedena radioterapija, veća ili jednaka trima ciklusima kemoterapije, ili u kojih je prethodno provedena transplantacija matičnih stanica, mogu imati povećani rizik za razvoj veno-okluzivne bolesti (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s poviješću srčanih bolesti preporučuje se oprez, kao i redovito praćenje srčane funkcije bolesnika liječenih sa tiotepom.

Tijekom terapije tiotepom, potreban je oprez u bolesnika s anamnezom bolesti bubrega i treba razmotriti periodično praćenje bubrežne funkcije.

Tiotepa može izazvati plućnu toksičnost, koja može pojačati učinke uzrokovane drugim citotoksičnim agensima (busulfan, fludarabin i ciklofosamid) (vidjeti 4.8).

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

Bolesnik treba biti informiran o povećanom riziku za razvoj drugog malignog tumora uzrokovanog korištenjem tiotepe, koji je poznat kao ljudski karcinogen.

Ne preporučuje se istodobno korištenje sa živim atenuiranim cjepivima (osim cjepiva protiv žute groznice), fenitoinom i fosfenitoinom (vidjeti dio 4.5).

Tiotepa se ne smije upotrebljavati istodobno s ciklofosamidom, kada su oba lijeka prisutna u istom pripremnom liječenju. Tiotepa se mora primijeniti tek nakon završetka svake infuzije s ciklofosamidom (vidjeti dio 4.5).

Tijekom istodobne uporabe tiotepe i inhibitora CYP2B6 ili CYP3A4, potrebno je pažljivo kliničko praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Poput većine alkilirajućih agensa, tiotepa može utjecati na mušku ili žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola se preporučuje zamrzavanje sperme prije početka terapije, kao i da ne dovode do oplodnje tijekom liječenja te najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

Žene reproduktivne dobi ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja te najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Nakon liječenja tiotepom, pacijentima koji planiraju imati djecu savjetuje se da potraže genetsko savjetovanje.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Specifične interakcije s tiotepom

Ne treba upotrebljavati cjepiva sa živim virusima i bakterijama u bolesnika koji se liječe s imunosupresivnim kemoterapeutičima, i moraju proći najmanje tri mjeseca od prestanka terapije do cijepljenja.

Čini se da se tiotepa metabolizira putem CYP2B6 i CYP3A4. Istodobna primjena s inhibitorima CYP2B6 (npr. klopidogrel i tiklopidin) ili CYP3A4 (npr. antimikotik azol, makrolidi poput eritromicina, klaritromicina, telitromicina i inhibitora proteaze) može povećati plazmatsku koncentraciju tiotepe i potencijalno smanjiti koncentraciju aktivnog metabolita TEPA. Istovremena primjena s induktorima citokroma 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 bolesnika tijekom istodobne uporabe tiotepe i ovih lijekova.

Tiotepa je slab inhibitor CYP2B6 i na taj način može povećati plazmatske koncentracije tvari metaboliziranih putem CYP2B6, kao što su ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz i ciklofosfamid. CYP2B6 katalizira metaboličku pretvorbu ciklofosfamida u njegov aktivni oblik 4-hidroksiciklofosfamid (4-OHCP) i stoga istodobna upotreba s tiotepom može dovesti do smanjenja koncentracije aktivnog 4-OHCP. Zbog toga je potrebno pažljivo kliničko praćenje bolesnika tijekom istodobne uporabe tiotepe i ovih lijekova.

##### Kontraindikacije prilikom istodobne primjene

Cjepivo protiv žute groznice: rizik od cjepivom uzrokovane generalizirane bolesti s fatalnim ishodom.

Općenito, ne treba upotrebljavati cjepiva sa živim virusima i bakterijama u bolesnika koji se liječe s imunosupresivnim kemoterapeutičima, i moraju proći najmanje tri mjeseca od prestanka terapije do cijepljenja.

##### Kontraindicirana istodobna primjena

Živa atenuirana cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice): rizik od sistemske bolesti, potencijalno fatalno. Rizik je veći kod bolesnika koji već imaju oslabljeni imunološki sustav zbog osnovne bolesti. Alternativno, koristite inaktivirano cjepivo gdje je to moguće (poliomijelitis).

Fenitoin: rizik za egzacerbaciju konvulzija zbog smanjene probavne apsorpcije fenitoina inducirane citotoksičnim lijekovima ili rizik za povećanu toksičnost i gubitak djelotvornosti citotoksičnog lijeka zbog pojačanog metabolizma u jetri uzrokovanog fenitoinom.

##### Istodobna primjena koju treba procijeniti

Ciklosporin, takrolimus: pretjerana imunosupresija s rizikom limfoproliferativnih bolesti.

Alkilirajućci kemoterapeutici, uključujući tiotepu, inhibiraju plazmatsku pseudokolinesterazu za 35 % do 70 %. Djelovanje sukcinil-kolina se može produžiti za 5-15 minuta.



Tiotepa se ne smije primjenjivati istodobno s ciklofosfamidom, kada su oba lijeka prisutna u istom pripremnom liječenju. Tiotepa se mora koristiti tek nakon završetka svake infuzije s ciklofosfamidom.

Istodobna primjena tiotepe i drugih mijelosupresivnih ili mijelotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) može povećati rizik od hematoloških nuspojava zbog preklapanja toksičnih profila tih lijekova.

#### Interakcije zajedničke za sve citotoksike

Imajući u vidu povećani rizik za trombozu u bolesnika s malignim bolestima, korištenje antikoagulansa prilikom liječenja je vrlo često. Velika varijabilnost stanja koagulacije u svakog pojedinca s malignom bolešću, kao i potencijalne interakcije između oralnih antikoagulansa i antitumorskih lijekova zahtijevaju češće praćenje INR (International Normalised Ratio) u bolesnika liječenih oralnim antikoagulansima.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Potrebno je prije početka liječenja napraviti test za trudnoću. Bolesnici muškog spola ne smiju začeti dijete tijekom liječenja te najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 5.3).

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni tiotepe u trudnoći. U pretkliničkim studijama tiotepe, kao i većina alkilirajućih agensa, je uzrokovala smrtnost embrija i fetusa te je imala teratogeno djelovanje (vidjeti dio 5.3). Dakle, primjena tiotepe je kontraindicirana u trudnoći.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tiotepa u majčino mlijeko. Zbog svojih farmakoloških svojstava i potencijalne toksičnosti za novorođenčad/dojenčad, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja tiotepom.

### Plodnost

Poput većine alkilirajućih agensa, tiotepa može utjecati na mušku ili žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola preporučuje se zamrzavanje sperme prije početka terapije. (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tiotepa značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vjerojatno je da neke nuspojave tiotepe kao što su omaglica, glavobolja i zamagljen vid mogu utjecati na navedene sposobnosti.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost tiotepe je ispitana analizirajući štetne događaje prikazane u objavljenim podacima kliničkih ispitivanja. U ovim ispitivanjima je ukupno 6588 odraslih bolesnika i 902 pedijatrijska bolesnika primalo tiotepu kao pripremnu terapiju prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Ozbiljne toksičnosti, uključujući hematološku i jetrenu toksičnost te toksičnost dišnog sustava su smatrane očekivanim posljedicama pripreme terapije i transplantacije. Ove posljedice uključuju infekcije i bolesti transplantata protiv domaćina (engl. GvHD = graft versus host disease) koje su, iako nisu izravno povezane, bile vodeći uzrok pobola i smrtnosti, posebno kod alogene TKMS. Najčešće nuspojave koje su prijavljene u raznim režimima pripremnih terapija tiotepom su: infekcije, citopenija, akutne i kronične bolesti transplantata protiv domaćina (GvHD), gastrointestinalni poremećaji, hemoragijski cistitis i upala sluznice.

### *Leukoencefalopatija*

Slučajevi leukoencefalopatije zabilježeni su nakon liječenja tiotepom u odraslih i pedijatrijskih bolesnika uz višestruke prethodne kemoterapije, uključujući metotreksat i radioterapiju. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

### Tablični popis nuspojava

#### Odrasli

Nuspojave za koje se smatra da su vjerojatno povezane s pripremnom terapijom tiotepom, prijavljene u odraslih bolesnika u više od jednog izoliranog slučaja, su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i njihovoj učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema redosljedu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost Infekcijama Sepsa		Toksični šok sindrom	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Stvaranje drugog tumora kao posljedice liječenja		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija			
Poremećaji imunološkog sustava	Akutna bolest transplantata protiv primatelja Kronična bolest transplantata	Preosjetljivost		
Endokrini poremećaji		Hipopituitarizam		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Smanjen apetit Hiperglikemija			
Psihijatrijski poremećaji	Konfuzno stanje Izmijenjeno mentalno stanje	Anksioznost	Delirij Nervoza Halucinacije Agitacija	



Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja Zamagljen vid Encefalopatija Konvulzije Parestezija	Intrakranijska aneurizma Ekstrapiramidni poremećaji Kognitivni poremećaji Cerebralno krvarenje		Leukoencefalopatija
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Katarakta		
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha Ototoksičnost Tinitus			
Srčani poremećaji	Aritmija	Tahikardija Zatajenje srca	Kardiomiopatija Miokarditis	
Krvožilni poremećaji	Limfedem Hipertenzija	Krvarenje Embolija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Sindrom idiopatske pneumonije Epistaksa	Plućni edem Kašalj Pneumonitis	Hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Stomatitis Ezofagitis Povraćanje Proljev Dispepsija Bol u abdomenu Enteritis Kolitis	Konstipacija Gastrointestinalna perforacija Ileus	Gastrointestinalni ulkus	
Poremećaji jetre i žuči	Veno-okluzivna bolest jetre Hepatomegalija Žutica			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Svrbež Alopecija	Eritem	Poremećaji pigmentacije Eritroderma psorijaza	Teške toksične kožne reakcije uključujući slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima Mialgija Artralgija			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Hemoragijski cistitis	Dizurija Oligurija Zatajenje bubrega Cistitis Hematurija		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Azoospermija Amenoreja Vaginalno krvarenje	Simptomi menopauze Ženska neplodnost Muška neplodnost		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Asthenija Zimica Generalizirani edem Upala na mjestu injiciranja Bol na mjestu injiciranja Upala sluznica	Višestruko otkazivanje organa Bol		
Pretrage	Porast tjelesne težine Hiperbilirubinemija Povećanje transaminaza Povećanje krvne amilaze	Povećanje kreatinina u krvi Povećanje ureje u krvi Povećanje gamaglutamil transferaze Povećanje alkalne fosfataze u krvi Povećanje aspartat aminotransferaze		

#### Pedijatrijska populacija

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s pripremnom terapijom tiotepom, prijavljene u pedijatrijskih bolesnika u više od jednog izoliranog slučaja, su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i njihovoj učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ) vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost infekcijama Sepsa	Trombocitopenična purpura	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Stvaranje drugog tumora kao posljedice liječenja	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Akutna bolest transplantata protiv primatelja Kronična bolest transplantata protiv		
Endokrini poremećaji	Hipopituitarizam Hipogonadizam Hipotireoza		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji	Promjene mentalnog stanja	Duševni poremećaji zbog općeg medicnskog stanja	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Encefalopatija Konvulzije Cerebralno krvarenje Oštećenje funkcije pamćenja Pareza	Ataksija	Leukoencefalopatija
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha		
Srčani poremećaji	Srčani udar	Kardiovaskularna insuficijencija Zatajenje srca	
Krvožilni poremećaji	Krvarenja	Hipertenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Pneumonitis	Sindrom idiopatske pneumonije Plućno krvarenje Plućni edem Epistaksa Hipoksija Respiratorni arrest	Plućna arterijska hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Stomatitis Povraćanje Proljev Bol u abdomenu	Enteritis Crijevna opstrukcija	
Poremećaji jetre i žuči	Veno-okluzivna bolest jetre	Zatajenje jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Eritem Deskvamacija Poremećaji pigmentacije		Teške toksične kožne reakcije uključujući slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Zaostajanje u rastu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Problemi s mjehurom	Zatajenje bubrega Hemoragijski cistitis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Upala sluznica Bol Višestruko otkazivanje organa		
Pretrage	Hiperbilirubinemija Povećanje transaminaza Povećanje kreatinina u krvi Povećanje aspartat aminotransferaze Povećanje alanin aminotransferaze	Povećanje ureje u krvi Abnormalne razine elektrolita u krvi Povećanje u omjeru protrombinskog vremena	

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

#### **4.9 Predoziranje**

Nema iskustava s predoziranje tiotepom. Najvažnije nuspojave koje se mogu očekivati kod predoziranja su mijeloablacija i pancitopenija.  
Nema poznatog antidota za tiotepu.

Potrebno je pažljivo praćenje hematološkog statusa i provođenje učinkovitih potpornih mjera prema medicinskim indikacijama.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, alkilirajući pripravci, ATK oznaka: L01AC01

#### Mehanizam djelovanja

Tiotepa je citotoksični agens polifunkcionalnog tipa, kemijski i farmakološki povezan s dušikovim iperitom. Radiomimetičko djelovanje tiotepe se najvjerojatnije ostvaruje putem oslobađanja radikala etilen imina koji, slično kao kod radioterapije, uzrokuju razbijanje DNA veza, na primjer alkilacijom gvanina na N-7 poziciji, s odvajanjem purina od šećerne baze i oslobađanjem alikiliranog gvanina.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Priprema liječenja mora osigurati citoredukciju i teorijski, iskorijeniti bolest. Za tiotepu je ablacija koštane srži dozno-ograničavajuća toksičnost, što omogućuje značajno povećanje doze s infuzijom autologne TKMS. U alogene TKMS, priprema liječenja mora biti dovoljno imunosupresivno i mijeloablativno kako bi se spriječilo odbacivanje transplantata. Zbog svojih veoma visokih mijeloablativnih osobina, tiotepa pojačava imunosupresiju i mijeloablaciju u primatelja, jačajući time prihvatanje transplantata; to kompenzira gubitak učinka GvL povezanih sa GvHD. Kao alkilirajući agens, tiotepa uzrokuje najjaču inhibiciju rasta tumorskih stanica *in vitro* s minimalnim povećanjem koncentracije lijeka. Zbog toga što nema izvanmedularnu toksičnost, unatoč povećanju doze iznad mijelotoksične doze, tiotepa se desetljećima koristi u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima prije autologne i alogene TKMS.

Navedeni su sažeti rezultati objavljenih kliničkih studija koje podupiru djelotvornost tiotepe:

## Autologna TKMS

### *Hematološke bolesti*

*Prihvatanje transplantata:* Priprema liječenja koja uključuju tiotepu su dokazano mijeloablativna.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival):* Procijenjeni postotak preživljenja bez bolesti nakon pet godina je bio 43 %, što potvrđuje da su priprema terapije tiotepom, nakon kojih slijede autologne TKMS, učinkovite terapijske strategije u liječenju bolesnika s hematološkim bolestima.

*Recidiv:* U svim pripremnim liječenjima tiotepom, zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile 60 % ili manje, što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost. U nekim od procjenjivanih pripremnih terapija zabilježene su stope recidiva manje od 60 % i nakon 5 godina.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bio u rasponu od 29 % do 87 % uz period praćenja u rasponu od 22 do 63 mjeseca.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 2,5 % do 29 %. TRM vrijednosti su u rasponu od 0 % do 21 % nakon 1 godine, potvrđujući sigurnost pripremnog liječenja tiotepom za autologne TKMS u odraslih bolesnika s hematološkim bolestima.

### Solidni tumori

*Prihvatanje transplantata:* Priprema liječenja tiotepom su dokazano mijeloablativna.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival):* Navedeni postoci, uz razdoblja praćenja dulja od jedne godine, potvrdili su da je priprema liječenja tiotepom nakon kojeg slijedi autologna TKMS učinkovit izbor za liječenje bolesnika sa solidnim tumorima.

*Recidiv:* U svim pripremnim liječenjima tiotepom, zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 60 %, što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost. U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva od 35 % i 45 % nakon pet godina, odnosno nakon šest godina.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bio u rasponu od 30 % do 87 % uz period praćenja u rasponu od 11,7 do 87 mjeseci.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0 % do 2 %. TRM vrijednosti su u rasponu od 0 % do 7,4 %, potvrđujući sigurnost pripremnih terapija a tiotepom za autologne TKMS u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima.

## Alogena TKMS

### Hematološki poremećaji

*Prihvatanje transplantata:* Ostvaren je prihvatanje (92 % -100 %) u svim pripremnim liječenjima i smatra se da je do toga došlo u očekivano vrijeme. Stoga se može zaključiti da su priprema liječenja tiotepom mijeloablativna.

*Bolest transplantata protiv domaćina (GvHD):* sva procijenjena priprema liječenja su osigurala nisku incidenciju akutnog GvHD, razreda III-IV (od 4 % do 24 %).

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival)* Navedeni postoci uz razdoblja praćenja dulja od jedne godine do 5 godina su potvrdili da je priprema terapija tiotepom nakon koje slijedi alogena TKMS učinkovit izbor za liječenje bolesnika s hematološkim bolestima.

*Recidiv:* U svim pripremnim liječenjima tiotepom zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 40 % (što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost). U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva manje od 40 % nakon 5 i 10 godina.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bio u rasponu od 31 % do 81 % uz period praćenja u rasponu od 7,3 do 120 mjeseci.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su niske vrijednosti, potvrđujući sigurnost pripremnih liječenja tiotepom za alogene TKMS u odraslih bolesnika s hematološkim poremećajima.

## Pedijatrijska populacija

### Autologna TKMS

#### Solidni tumori

*Prihvat transplantata:* Prihvat je postignut kod svih pripremnih terapija sa tiotepom.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival):* Uz razdoblja praćenja od 36 do 57 mjeseci, DFS je bilo u rasponu od 46 % do 70 % u navedenim studijama. Budući da su svi bolesnici liječeni zbog solidnih tumora visokog rizika, rezultati DFS potvrđuju da su priprema liječenja tiotepom nakon kojih slijedi autologna TKMS učinkovite terapijske strategije za liječenje pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima.

*Recidiv:* Uz sva priprema liječenja tiotepom zabilježene stope recidiva nakon 12 do 57 mjeseci su bile u rasponu od 33 % do 57 %. Budući da su svi bolesnici liječeni od recidivirajućih solidnih tumora loše prognoze, ove stope potvrđuju djelotvornost pripremnih terapija koje se temelje na tiotepi.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bio u rasponu od 17 % do 84 % uz period praćenja u rasponu od 12,3 do 99,6 mjeseci.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0 % do 26,7 %. TRM vrijednosti su bile u rasponu od 0 % do 18 %, potvrđujući sigurnost pripremnih terapija tiotepom za autologne TKMS u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima.

### Alogena TKMS

#### Hematološke bolesti

*Prihvat transplantata:* Prihvat je postignut kod svih procijenjenih pripremnih liječenja tiotepom, sa stopom uspjeha od 96 % - 100 %. Hematološki oporavak se odvija u predviđenim vremenima.

*Preživljenje bez bolesti (DFS - Disease free survival):* Prijavljeni su postotci od 40 % - 75 % uz periode praćenja duže od 1 godine. Navedeni rezultati koji se odnose na DFS su potvrdili da je priprema liječenja tiotepom nakon kojih slijedi alogena TKMS učinkovit izbor za liječenje pedijatrijskih bolesnika s hematološkim bolestima.

*Recidiv:* Uz sva priprema liječenja tiotepom zabilježene su stope recidiva koje su bile u rasponu od 15 % do 44 %. Ovi podaci potvrđuju djelotvornost pripremnih terapija koje se temelje na tiotepi kod svih hematoloških bolesti.

*Sveukupno preživljenje (OS - Overall survival):* OS je bilo u rasponu od 50 % do 100 % uz period praćenja u rasponu od 9,4 do 121 mjesec.

*Mortalitet vezan za terapiju (RRM - Regimen related mortality) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM - Transplant related mortality):* prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0 % do 2,5 %. TRM vrijednosti su bile u rasponu od 0 % do 30 % potvrđujući sigurnost pripremnih terapija tiotepom za alogene TKMS u pedijatrijskih bolesnika s hematološkim bolestima .

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Apsorpcija tiotepe u gastrointestinalnom traktu je nepouzdana: nestabilnost u kiselom mediju sprječava peroralnu primjenu tiotepe.

### Distribucija

Tiotepa je vrlo lipofilan spoj. Nakon intravenske primjene, plazmatske koncentracije djelatne tvari slijede model s dva odjeljka s brzom fazom distribucije. Volumen distribucije tiotepe je velik, te je



prema dostupnim podacima u rasponu od 40,8 l/m<sup>2</sup> do 75 l/m<sup>2</sup>, što upućuje na raspodjelu u ukupnoj tjelesnoj vodi. Volumen raspodjele tiotepe je, čini se, neovisan o danjoj dozi. Dio koji nije vezan na proteine plazme iznosi 70-90 %; utvrđeno je neznatno povezivanje tiotepe s gama globulinima i minimalno povezivanje s albuminima (10-30 %).

Nakon intravenske primjene, izloženost lijeku u likvoru je gotovo jednaka onoj dobivenoj u plazmi; znači, srednja vrijednost omjera AUC likvora/plazme za tiotepu je 0,93. Koncentracije TEPA, glavnog aktivnog metabolita tiotepe, u likvoru i plazmi prelaze koncentracije same tiotepe.

#### Biotransformacija

Tiotepa podliježe brzom i opsežnom metabolizmu u jetri i u roku od sat vremena od infuzije je bilo moguće identificirati metabolite u urinu. Metaboliti su aktivni alkilirajući agensi, ali njihova uloga u antitumorskoj aktivnosti tiotepe ostaje nejasna. Tiotepa je podložna oksidacijskoj desulfurizaciji putem citokrom P450 CYP2B i CYP3A obitelji izoenzima sve do aktivnog metabolita TEPA (trietilenefosforamid). Ukupna količina izlučene tiotepe i njenih identificiranih metabolita predstavlja 54-100 % od ukupne alkilirajuće aktivnosti, što upućuje na prisustvo drugih alkilirajućih metabolita. Tijekom pretvorbe GSH-konjugata u N-acetilcistein konjugate, formiraju se GSH, cisteinil-glicin i cisteinski konjugati. Ove metabolite se ne može naći u mokraći, a ako se formiraju, vjerojatno 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/m<sup>2</sup>. Poluvrijeme eliminacije je u rasponu od 1,5 do 4,1 sati. Identificirani metaboliti TEPA, monoklorotepa i tiotepa merkapturata se svi izlučuju u mokraći. Mokraćno izlučivanje tiotepe i TEPA je gotovo potpuno nakon 6 odnosno 8 sati. Srednja vrijednost eliminacije tiotepe i njenih metabolita u mokraći je 0,5 % za nepromijenjeni lijek i monoklorotepu, a 11 % za TEPA i tiotepa merkapturat.

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Posebne populacije

##### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika visokih doza tiotepe u djece u dobi između 2 i 12 godina se ne razlikuje od one koja je prijavljena u djece koja su primala 75 mg/m<sup>2</sup> ili u odraslih kojima se daju slične doze.

##### *Oštećenje bubrega*

Učinci bubrežne disfunkcije na eliminaciju tiotepe nisu ocjenjivani.

##### *Oštećenje jetre*

Učinci jetrene disfunkcije na metabolizam i eliminaciju tiotepe nisu ocjenjivani.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedene konvencionalne studije o akutnoj toksičnosti i toksičnosti nakon ponovljenih doza. Dokazana je genotoksičnost tiotepe *in vitro* i *in vivo*, i njegova kancerogenost u miševa i štakora. Također je pokazano da tiotepa oštećuje plodnost i ometa spermatogenezu kod mužjaka miševa i utječe na funkciju jajnika u ženki. Ona je teratogena u miševa i štakora, a smrtonosna za fetus u kunića. Ovi učinci su uočeni pri dozama nižim od onih koje se koriste kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev karbonat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Tiotepa je nestabilna u kiselom mediju.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

#### Neotvorena bočica

24 mjeseca

#### Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka nakon rekonstitucije tijekom 8 sati ako se čuva na 2 °C – 8 °C.

#### Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka nakon razrjeđivanja tijekom 24 sata ako se čuva na 2 °C – 8 °C, te tijekom 4 sata ako se čuva na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na 2-8°C.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

#### Neotvorena bočica

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

Ne zamrzavati.

#### Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna, cjevasta staklena bočica od 10 ml s čepom od klorobutilne gume s plavim aluminijskim „flip-off“ zatvaračem.

Veličina pakiranja: 1 bočica

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje <i druga rukovanja lijekom>

#### Priprema lijeka Tiotepa Fresenius Kabi

Moraju se slijediti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova. Sve procedure za prijenos zahtijevaju strogo pridržavanje aseptičkih tehnika, po mogućnosti koristeći sigurnosni kabinet s okomitim laminarnim protokom zraka.

Kao i kod drugih citotoksičnih spojeva, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopina tiotepe, kako bi se izbjegao slučajni dodir s kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija povezanih s izloženosti tiotepi. Stoga se preporučuje nositi rukavice prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, kožu se mora odmah temeljito isprati sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, mora ih se obilno isprati s vodom.

#### Rekonstitucija lijeka Tiotepa Fresenius Kabi 100 mg

Tiotepa Fresenius Kabi se mora rekonstituirati s 10 ml sterilne vode za injekcije.

Koristeći štrcaljku s pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 10 ml sterilne vode za injekcije.

Ubrizgajte sadržaj štrcaljke u bočicu kroz gumeni čep.

Uklonite štrcaljku i iglu te ručno promiješajte tako da bočicu više puta preokrenete.

Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica. Rekonstituirane otopine ponekad mogu opalescirati; takve otopine se mogu primjenjivati.

#### Dodatno razrjeđenje u infuzijskoj vrećici

Rekonstituirana otopina je hipotonična i mora se prije primjene dalje razrijediti u 500 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije (1000 ml ako je doza veća od 500 mg) ili u prikladnom volumenu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se dobila konačna koncentracija tiotepe između 0,5 i 1 mg/ml.

#### Primjena

Tiotepa Fresenius Kabi otopinu za infuziju treba vizualno pregledati prije primjene na prisustvo čestica. Otopine koje sadrže talog treba baciti.

Prije i nakon svake infuzije, isperite trajni kateter s približno 5 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije.

Otopina za infuziju se mora primijeniti u bolesnika putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od 0,2 µm. Filtriranje ne mijenja djelotvornost otopine.

#### Zbrinjavanje

Tiotepa Fresenius Kabi je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Fresenius Kabi d.o.o.  
Radnička cesta 37a  
10 000 Zagreb

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-769572882

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24.03.2023.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19.07.2024.