

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține tiotepa 15 mg.

În urma reconstituirii cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluție conține tiotepa 10 mg (10 mg/ml).

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține tiotepa 100 mg.

În urma reconstituirii cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluție conține tiotepa 10 mg (10 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere albă sau masă compactă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Thiotepa Fresenius Kabi este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice:

- cu sau fără iradierea totală a corpului (TBI), ca tratament de pregătire înainte de transplantul de celule precursoră hematopoietice alogene sau autologe (HPCT) în boli hematologice la pacienți adulți, copii și adolescenți;
- când chimioterapia în doză mare însoțită de HPCT este indicată pentru tratamentul tumorilor solide la pacienți adulți, copii și adolescenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea de tiotepa trebuie supravegheată de un medic cu experiență în tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursoră hematopoietice.

Doze

Tiotepa se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice, la pacienți cu boli hematologice sau tumori solide înainte de HPCT.

Dozele de tiotepa sunt recomandate pacienților adulți, copiilor și adolescenților în funcție de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) și de boală.

Adulți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Boli hematologice

Doza recomandată în bolile hematologice variază de la 125 mg/m² și zi (3,38 mg/kg și zi) la 300 mg/m² și zi (8,10 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m² și zi (3,38 mg/kg și zi) la 300 mg/m² și zi (8,10 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m² și zi (5 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m² și zi (4,05 mg/kg și zi) la 250 mg/m² și zi (6,76 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m² și zi (3,24 mg/kg și zi) la 250 mg/m² și zi (6,76 mg/kg și zi) împărțită într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m² și zi (3,24 mg/kg și zi) la 250 mg/m² și zi (6,76 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m² și zi (3,38 mg/kg și zi) la 250 mg/m² și zi (6,76 mg/kg și zi) împărțită într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m² și zi (6,76 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă

maximă totală de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m² și zi (4,05 mg/kg și zi) la 250 mg/m² și zi (6,76 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Boli hematologice

Doza recomandată în bolile hematologice variază de la 185 mg/m² și zi (5 mg/kg și zi) la 481 mg/m² și zi (13 mg/kg și zi) împărțită într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m² și zi (10 mg/kg și zi) împărțită în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată este de 185 mg/m² și zi (5 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m² (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire

LEUCEMIE

Doza recomandată variază de la 185 mg/m² și zi (5 mg/kg și zi) la 481 mg/m² și zi (13 mg/kg și zi) împărțită într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată este de 370 mg/m² și zi (10 mg/kg și zi) împărțită în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Copii și adolescenți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m² și zi (6 mg/kg și zi) la 350 mg/m² și zi (14 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 250 mg/m² și zi (10 mg/kg și zi) la 350 mg/m² și zi (14 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1050 mg/m² (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Boli hematologice

Doza recomandată în bolile hematologice variază de la 125 mg/m² și zi (5 mg/kg și zi) la 250 mg/m² și zi (10 mg/kg și zi) împărțită într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LEUCEMIE

Doza recomandată este de 250 mg/m² și zi (10 mg/kg și zi) împărțită în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE

Doza recomandată variază de la 200 mg/m² și zi (8 mg/kg și zi) la 250 mg/m² și zi (10 mg/kg și zi) împărțită în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CITOPENIE REFRACTARĂ

Doza recomandată este de 125 mg/m² și zi (5 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m² (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

BOLI GENETICE

Doza recomandată este de 125 mg/m² și zi (5 mg/kg și zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

ANEMIE DREPANOCITARĂ

Doza recomandată este de 250 mg/m² și zi (10 mg/kg și zi) împărțită în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m² (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece tiotepa și metaboliții săi se excretă într-o mică măsură în urină, nu se recomandă modificarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cu toate acestea, se recomandă prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Tiotepa nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudență când tiotepa se administrează la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul modificărilor tranzitorii ale parametrilor hepatici (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

Administrarea tiotepa nu a fost investigată în mod special la pacienți vârstnici. Cu toate acestea, în studiile clinice, un procent dintre pacienții cu vârsta peste 65 de ani au primit aceeași doză cumulativă ca și ceilalți pacienți. Nu s-a considerat necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Thiotepa Fresenius Kabi trebuie administrat de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 2-4 ore printr-un cateter venos central.

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de tiotepa 15 mg trebuie reconstituit cu 1,5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile. Volumul total al flacoanelor reconstituite care urmează a fi administrate trebuie apoi diluat în 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de administrare (1000 ml dacă doza depășește 500 mg). La copii, în cazul în care doza nu depășește 250 mg, poate fi folosit un volum adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația finală de tiotepa între 0,5 și 1 mg/ml. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea suplimentară înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de tiotepa 100 mg trebuie reconstituit cu 10 ml apă sterilă pentru preparate injectabile. Volumul total al flacoanelor reconstituite care urmează a fi administrate trebuie apoi diluat în 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de administrare (1000 ml dacă doza depășește 500 mg). La copii, în cazul în care doza nu depășește 250 mg, poate fi folosit un volum adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația finală de tiotepa între 0,5 și 1 mg/ml. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea suplimentară înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pot apărea reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. Prin urmare, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie clătite cu apă din abundență (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă. Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă cu vaccinul împotriva febrei galbene și cu vaccinuri cu virusuri vii și vaccinuri antibacteriene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Consecința tratamentului cu tiotepa în doza și schema de administrare recomandate o reprezintă mielosupresia profundă, care apare la toți pacienții. Se pot dezvolta forme severe de granulocitopenie, trombocitopenie, anemie sau oricare asocieri între acestea. Trebuie să se efectueze frecvent hemoleucograma cu formulă, care include formula leucocitară, numărătoarea leucocitelor și numărătoarea trombocitelor, în timpul tratamentului și până la recuperare. Conform indicațiilor medicale trebuie utilizate transfuzii cu masă trombocitară și eritrocitară și factori de creștere precum factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Se recomandă efectuarea zilnică a hemoleucogramei cu numărătoare de trombocite pe durata tratamentului cu tiotepa și cel puțin 30 de zile după transplant.

Utilizarea profilactică sau empirică a medicamentelor antiinfecțioase (antibacteriene, antimicotice, antivirale) trebuie avută în vedere pentru prevenirea și abordarea terapeutică a infecțiilor în perioada de neutropenie.

Tiotepa nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece tiotepa este metabolizată în principal în ficat, este necesară prudență când tiotepa se administrează la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. Tratamentul acestor pacienți necesită monitorizarea periodică după transplant a transaminazelor serice, fosfatazei alcaline și bilirubinei, pentru detectarea precoce a hepatotoxicității.

Pacienții care au efectuat anterior radioterapie, au primit minimum trei cicluri de chimioterapie sau mai multe ori transplant prealabil de celule precursorare, pot fi expuși unui risc crescut de boală veno-ocluzivă hepatică (vezi pct. 4.8).

La pacienți cu boală cardiacă în antecedente este necesară prudență, iar funcția cardiacă trebuie monitorizată periodic la pacienții care primesc tiotepa.

Este necesară prudență la pacienți cu antecedente de boală renală și trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a funcției renale în timpul terapiei cu tiotepa.

Tiotepa poate induce toxicitate pulmonară cumulativă celei induse de alți agenți citotoxici (busulfan, fludarabină și ciclofosfamidă) (vezi pct. 4.8).

Efectuarea anterioară a radioterapiei la nivel cerebral sau craniospinal poate contribui la reacții toxice severe (de exemplu, encefalopatie).

Pacientului trebuie să i se explice riscul crescut de neoplazie secundară cu tiotepa, un cunoscut agent cancerigen la om.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu vaccinuri cu germeni vii atenuați (cu excepția vaccinurilor împotriva febrei galbene), fenitoină și fosfenitoină (vezi pct. 4.5).

Tiotepa nu trebuie administrat în același timp cu ciclofosfamida când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiași tratament de pregătire. Tiotepa trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării concomitente de tiotepa și inhibitori ai CYP2B6 sau CYP3A4, pacienții trebuie monitorizați clinic cu atenție (vezi pct. 4.5).

Ca majoritatea agenților alchilanți, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbați sau la femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de inițierea terapiei și nu trebuie să procreze în timpul tratamentului și timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni specifice cu tiotepa

Vaccinurile cu virusuri vii și vaccinurile antibacteriene nu trebuie administrate unui pacient aflat în tratament cu un medicament chimioterapic imunosupresor și este necesar să fi trecut cel puțin trei luni de la întreruperea terapiei până la momentul vaccinării.

Tiotepa pare să fie metabolizat pe calea CYP2B6 și CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP2B6 (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină) sau CYP3A4 (de exemplu, antimicotice azolice, macrolide, precum eritromicină, claritromicină, telitromicină, și inhibitori de protează) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de tiotepa și posibil scăderea concentrațiilor metabolitului activ TEPA. Administrarea concomitentă de inductori ai citocromului P450 (cum ar fi rifampicină, carbamazepină, fenobarbital) poate accelera metabolizarea tiotepa, ducând la concentrații plasmatice crescute ale metabolitului activ. Prin urmare, în timpul administrării concomitente de tiotepa cu aceste medicamente, pacienții trebuie monitorizați clinic cu atenție.

Tiotepa este un inhibitor slab al CYP2B6 și, ca urmare, poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate pe calea CYP2B6, cum ar fi ifosfamidă, tamoxifen, bupropion, efavirenz și ciclofosfamidă. CYP2B6 catalizează conversia metabolică a ciclofosfamidei în forma sa activă, 4-hidroxiciclofosfamidă (4-OHCP), iar administrarea concomitentă de tiotepa poate determina așadar scăderea concentrațiilor 4-OHCP active. Prin urmare, trebuie să se asigure monitorizare clinică în timpul administrării concomitente a tiotepa cu aceste medicamente.

Contraindicații la administrarea concomitentă

Vaccinul împotriva febrei galbene: risc de boală indusă de vaccin, generalizată, cu evoluție letală.

În general, vaccinurile cu virusuri vii și vaccinurile antibacteriene nu trebuie administrate unui pacient în tratament cu un medicament chimioterapic imunosupresor și trebuie să treacă cel puțin trei luni de la întreruperea terapiei până la momentul vaccinării.

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Vaccinuri vii atenuate (cu excepția celui împotriva febrei galbene): risc de boală sistemică, posibil cu evoluție letală. Acest risc este mai mare la subiecții care prezintă deja imunosupresie din cauza afecțiunii preexistente.

În schimb, trebuie să se utilizeze un vaccin cu virus inactivat ori de câte ori este posibil (poliomielită). Fenitoină: riscul exacerbarii convulsiilor ca urmare a scăderii absorbției digestive a fenitoinii de către medicamentul citotoxic sau risc de creștere a toxicității și pierdere a eficacității medicamentului citotoxic datorită accentuării metabolizării hepatice induse de către fenitoină.

Trebuie să se țină seama de administrarea concomitentă cu:

Ciclosporină, tacrolimus: care au ca efect imunosupresia excesivă cu risc de limfoproliferare.

Chimioterapicele alchilante, care includ tiotepa, inhibă pseudocolinesteraza plasmatică cu 35% - 70%. Astfel, acțiunea succinilcolinei se poate prelungi cu 5 până la 15 minute.

Tiotepa nu trebuie administrat în același timp cu ciclofosfamidă când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiași tratament de pregătire. Tiotepa trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă.

Administrarea concomitentă de tiotepa cu alte medicamente mielosupresoare sau mielotoxice (de exemplu ciclofosfamidă, melfalan, busulfan, fludarabină, treosulfan) poate potența riscul de reacții adverse hematologice din cauza suprapunerii profilurilor de toxicitate ale acestor medicamente.

Interacțiunea comună a tuturor medicamentelor citotoxice

Ca urmare a creșterii riscului trombotic în caz de malignitate, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intraindividuală înaltă a statusului coagulării la pacienții cu cancer și interacțiunile posibile între anticoagulantele orale și chimioterapice necesită, dacă se decide să se trateze pacientul cu anticoagulate orale, creșterea frecvenței de monitorizare a INR (raportul normalizat internațional).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile de vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și să efectueze un test de sarcină înainte începerii tratamentului. Pacienții bărbați nu trebuie să procreze în timpul tratamentului și timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea tiotepa la femeile gravide. În studiile preclinice, s-a demonstrat că tiotepa, ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, induce mortalitate embriofetală și teratogenitate (vezi pct. 5.3). Prin urmare, tiotepa este contraindicat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tiotepa se excretă în laptele matern la om. Ca urmare a proprietăților sale farmacologice și potențialei toxicități pentru nou născuți/ sugari, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu tiotepa.

Fertilitatea

Ca majoritatea medicamentelor alchilante, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbați și femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de inițierea terapiei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tiotepa poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Există probabilitatea ca anumite reacții adverse la tiotepa, precum amețeală, cefalee și vedere încețoșată, să afecteze aceste funcții.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării tiotepa a fost examinată printr-o evaluare a evenimentelor adverse raportate în datele publicate din studiile clinice. În aceste studii, un număr total de 6588 pacienți adulți și 902 copii și adolescenți au primit tiotepa pentru tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursorare hematopoietice.

Toxicități grave care au afectat sistemul hematologic, hepatic și respirator au fost considerate consecințe previzibile ale regimului de pregătire și procesului de transplantare. Acestea includ infecție și boala grefă-contra-gazdă (GvHD) care, deși nu au fost direct asociate, au reprezentat cauzele majore ale morbidității și mortalității, în special în cazul HPCT cu celule alogene.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la diferitele tratamente de pregătire incluzând tiotepa sunt: infecții, citopenie, GvHD acută și GvHD cronică, tulburări gastro-intestinale, cistită hemoragică și inflamația mucoaselor.

Leucoencefalopatie

După tratamentul cu tiotepa s-au observat cazuri de leucoencefalopatie la pacienții adulți, copii și adolescenți cu multiple tratamente chimioterapice anterioare, care includ metotrexat și radioterapie. Unele cazuri au avut evoluție letală.

Tabelul reacțiilor adverse

Adulți

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la pacienți adulți mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1000$ la $< 1/100$), rare (de la $\geq 1/10\,000$ la $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sisteme și organe	Forate frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Predispoziție crescută la infecții Sepsis		Sindrom de șoc toxic	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Neoplazie secundară asociată tratamentului		
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie Granulocitopenie			

Tulburări ale sistemului imunitar	Boală grefă contra-gazdă acută Boală grefă contra-gazdă cronică	Hipersensibilitate		
Tulburări endocrine		Hipopituitarism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Apetit scăzut Hiperglicemie			
Tulburări psihice	Confuzie Alterarea statusului mental	Anxietate	Delir Nervozitate Halucinații Agitație	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Cefalee Vedere încețoșată Encefalopatie Convulsii Parestezie	Anevrism intracranian Tulburare extrapiramidală Tulburare cognitivă Hemoragie cerebrală		Leucoencefalopatie
Tulburări oculare	Conjunctivită	Cataractă		
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz Ototoxicitate Acufene			
Tulburări cardiace	Aritmie	Tahicardie Insuficiență cardiacă	Cardiomiopatie Miocardită	
Tulburări vasculare	Limfedem Hipertensiune arterială	Hemoragie Embolie		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumonie idiopatică Epistaxis	Edem pulmonar Tuse Pneumonită	Hipoxie	
Tulburări gastrointestinale	Greață Stomatită Esofagită Vărsături Diaree Dispepsie Dureri abdominale Enterită Colită	Constipație Perforație gastrointestinală Ileus	Ulcer gastro-intestinal	
Tulburări hepatobiliare	Boală venoocluzivă hepatică Hepatomegalie Icter			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Prurit Alopecie	Eritem	Tulburări de pigmentare Psoriazis eritrodermic	Reacții cutanate toxice severe care includ sindrom Stevens-Johnson și

				necroliză epidermică toxică
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri dorsale Mialgie Artralgie			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistită hemoragică	Disurie Oligurie Insuficiență renală Cistită Hematurie		
Tulburări ale aparaturii genitale și sânelui	Azoospermie Amenoree Hemoragie vaginală	Simptome de menopauză Infertilitate la femei Infertilitate la bărbați		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră Astenie Frisoane Edem generalizat Inflamație și durere la locul de injectare Inflamația mucoaselor	Insuficiență multiplă de organe Durere		
Investigații diagnostice	Creștere în greutate Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorilor transaminazelor Creștere a valorii amilazei sanguine	Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a uremiei Creștere a valorii gama- glutamiltransferaze Creștere a valorii fosfatazei alcaline din sânge Creștere a valorii aspartat aminotransferazei		

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la copii și adolescenți mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1000$ la $< 1/100$), rare (de la $\geq 1/10000$ la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Predispoziție crescută la infecții Sepsis	Purpură trombocitopenică	

Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Neoplazie secundară asociată tratamentului	
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie Granulocitopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar	Boală grefăcontra-gazdă acută Boală grefăcontra-gazdă cronică		
Tulburări endocrine	Hipopituitarism Hipogonadism Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Hiperglicemie		
Tulburări psihice	Alterarea statusului mental	Tulburare psihică datorată unei afecțiuni medicale generale	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Encefalopatie Convulsii Hemoragie cerebrală Afectarea memoriei Pareză	Ataxie	Leucoencefalopatie
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz		
Tulburări cardiace	Stop cardiac	Insuficiență cardiovasculară Insuficiență cardiacă	
Tulburări vasculare	Hemoragie	Hipertensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumonită	Pneumonie idiopatică Hemoragie pulmonară Edem pulmonar Epistaxis Hipoxie Stop respirator	Hipertensiune arterială pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Greață Stomatită Vărsături Diaree Dureri abdominale	Enterită Obstrucție intestinală	
Tulburări hepatobiliare	Boală venoocluzivă hepatică	Insuficiență hepatică	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Eritem Descuamare Tulburări de pigmentare		Reacții cutanate toxice severe care includ sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Retard al creșterii		
Tulburări renale și ale căilor urinare	Afecțiuni ale vezicii urinare	Insuficiență renală Cistită hemoragică	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie Inflamația mucoaselor Durere Insuficiență multiplă de organe		
Investigații diagnostice	Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorilor transaminazelor Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a valorii aspartat aminotransferazei Creștere a valorii alanin aminotransferazei	Creștere a uremiei Valori anormale ale electroliților sanguini Creștere a raportului timpului de protrombină	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str, Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există experiență în cazul supradozajului cu tiotepa. Cele mai importante reacții adverse preconizate în cazul supradozajului sunt aplazia medulară și pancitopenia.

Nu există niciun antidot cunoscut pentru tiotepa.

Statusul hematologic trebuie monitorizat cu atenție și se impune instituirea măsurilor energice de susținere, așa cum este necesar din punct de vedere medical.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, agenți alchilanți, codul ATC: L01AC01

Mecanism de acțiune

Tiotepa este un agent citotoxic multifuncțional înrudit chimic și farmacologic cu muștarurile de azot. Se consideră că acțiunea radiomimetică a tiotepa are loc prin eliberarea radicalilor etileniminici care, la fel ca în cazul terapiei prin iradiere, compromit legăturile din ADN, de exemplu, prin alchilarea

guaninei la nivelul N-7, cu ruperea legăturii dintre baza purinică și glucoză și eliberarea guaninei alchilate.

Siguranță și eficacitate clinică

Tratamentul de pregătire trebuie să asigure citoreducția și, în mod ideal, eradicarea bolii. În cazul Tiotepa, ablația medulară reprezintă toxicitatea care limitează doza și care permite creșterea semnificativă a dozei cu perfuzarea de HPCT cu celule autologe. În cazul HPCT cu celule alogene, tratamentul de pregătire trebuie să asigure suficientă imunosupresie și mieloablație pentru a depăși efectul de respingere a grefei de către gazdă. Datorită caracteristicilor sale înalt mieloablative, tiotepa ameliorează imunosupresia și mieloablația primitorului, consolidând astfel acceptarea transplantului; ceea ce compensează pierderea efectelor GvL (grefă contra-leucemie) asociate cu GvHD. Ca medicament alchilant, tiotepa produce cea mai profundă inhibare a creșterii celulelor tumorale *in vitro* cu cea mai redusă creștere a concentrației de medicament. Datorită lipsei sale de toxicitate extramedulară, la creșteri ale dozei peste dozele mielotoxice, tiotepa a fost utilizat decenii la rând, în asociere cu alte medicamente chimioterapice, înaintea HPCT cu celule autologe și alogene. Rezultatele studiilor clinice publicate care confirmă eficacitatea tiotepa sunt prezentate pe scurt, astfel:

HPCT cu celule autologe

Boli hematologice

Acceptarea transplantului: Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative. *Supraviețuirea fără boală (SFB):* A fost raportat un procent estimat de 43% la cinci ani, confirmând faptul că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficiente pentru tratarea pacienților cu boli hematologice.

Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent de 60% sau mai mic, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității. La unele din tratamentele de pregătire evaluate, au fost, de asemenea, raportate rate de recidivă mai mici de 60% la 5 ani.

Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 29% și 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 22 și 63 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 2,5% și 29%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 21% la 1 an, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienți adulți cu afecțiuni hematologice.

Tumori solide

Acceptarea transplantului: Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative.

Supraviețuirea fără boală (SFB): Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă opțiuni eficiente pentru tratarea pacienților cu tumori solide.

Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 60%, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității. În unele cazuri, au fost raportate rate de recidivă de 35% și 45% la 5 ani, respectiv, 6 ani.

Supraviețuirea totală: ST s-a situat între 30% și 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 11,7 și 87 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 2%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 7,4%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienți adulți cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

Boli hematologice

Acceptarea transplantului: Acceptarea transplantului a fost obținută (92%-100%) cu toate tratamentele de pregătire raportate și s-a considerat că s-a produs la momentul prevăzut. Prin urmare, se poate concluziona că tratamentele de pregătire incluzând tiotepa sunt mieloablative.

GvHD (boală greșă-contra-gazdă): toate tratamentele de pregătire evaluate au asigurat o incidență mică de GvHD acută de gradele III-IV (între 4% și 24%).

Supraviețuirea fără boală (SFB): Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an și până la 5 ani confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă opțiuni eficiente pentru tratarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 40% (care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității). În unele cazuri, au fost raportate, de asemenea, rate de recidivă mai mici de 40% la 5 ani și 10 ani.

Supraviețuirea totală: ST s-a situat între 31% și 81% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 7,3 și 120 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): au fost raportate valori mici, confirmând siguranța tratamentelor de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la pacienți adulți cu afecțiuni hematologice.

Copii și adolescenți

HPCT cu celule autologe

Tumori solide

Acceptarea transplantului: A fost obținută cu toate regimurile de pregătire raportate incluzând tiotepa.

Supraviețuirea fără boală (SFB): Cu o perioadă de urmărire de 36 până la 57 de luni, SFB s-a situat între 46% și 70% în studiile raportate. Având în vedere că toți pacienții au fost tratați pentru tumori solide cu risc mare, rezultatele SFB confirmă că tratamentele de condiționare care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficiente pentru tratarea copiilor și adolescenților cu tumori solide.

Recidivă: În toate regimurile de pregătire raportate care conțin tiotepa, ratele de recidivă la 12 până la 57 de luni s-au situat între 33% și 57%. Având în vedere că toți pacienții prezintă tumori solide recidivante sau cu prognostic slab, aceste rate confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa.

Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 17% și 84% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 12,3 și 99,6 luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 26,7%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 18%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la copii și adolescenți cu tumori solide.

HPCT cu celule alogene

Boli hematologice

Acceptarea transplantului: A fost obținută în toate regimurile de pregătire evaluate incluzând tiotepa cu o rată de succes de 96% - 100%. Recuperarea hematologică are loc în termenul prevăzut.

Supraviețuirea fără boală (SFB): Au fost raportate procente de 40% - 75% cu o perioadă de urmărire de peste 1 an. Rezultatele SFB confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT

cu celule alogene reprezintă strategii terapeutice eficiente pentru tratarea copiilor și adolescenților cu boli hematologice.

Recidivă: În toate regimurile de pregătire raportate care conțin tiotepa, rata de recidivă s-a situat în intervalul 15% - 44%. Aceste date confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa în toate afecțiunile hematologice.

Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 50% și 100% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 9,4 și 121 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și mortalitatea asociată transplantului (MAT): Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 2,5%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 30%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la copii și adolescenți cu afecțiuni hematologice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tiotepa este absorbit în mod inconstant din tractul gastro-intestinal: instabilitatea în mediu acid nu permite administrarea orală a tiotepa.

Distribuție

Tiotepa este un compus înalt lipofil. În urma administrării intravenoase, concentrațiile plasmatice ale substanței active se încadrează într-un model bicompartimental cu o fază de distribuție rapidă. Volumul de distribuție al tiotepa este mare și a fost raportat într-un interval de 40,8 l/m² până la 75 l/m², indicând distribuția în apa totală din organism. Volumul aparent de distribuție al tiotepa pare să fie independent de doza administrată. Frația nelegată de proteine din plasmă este de 70-90%; s-au raportat o legare nesemnificativă a tiotepa de gamaglobulină și o legare minimă de albumină (10-30%).

În urma administrării intravenoase, expunerea LCR la medicament este aproape echivalentă cu cea obținută în plasmă; raportul mediu al ASC în LCR față de plasmă pentru tiotepa este de 0,93. Concentrațiile LCR și plasmatice ale TEPA, primul metabolit activ raportat al tiotepa, depășesc concentrațiile compusului părinte.

Metabolizare

Tiotepa este supus unei metabolizări hepatice rapide și extensive, metaboliții putând fi detectați în urină în decurs de 1 oră după perfuzie. Metaboliții sunt agenți alchilanți activi, dar rolul pe care îl au aceștia în activitatea antitumorală a tiotepa nu a fost încă elucidat. Tiotepa este supus unei desulfurări oxidative prin intermediul familiilor de izoenzime CYP2B și CYP3A ale citocromului P450 în metabolitul activ major TEPA (trietilenfosforamidă). Cantitatea totală excretată a tiotepa și a metaboliților săi identificați reprezintă 54-100% din activitatea alchilantă totală, indicând prezența altor metaboliți alchilanți. În timpul conversiei conjugatilor de glutatation (GSH) în conjugati de N-acetilcisteină, se formează conjugati de GSH, cisteinilglicină și cisteină. Acești metaboliți nu sunt întâlniți în urină și, în cazul în care se formează, se excretă probabil în bilă sau sub formă de metaboliți intermediari convertiți rapid în tiotepa-mercaptopur.

Eliminare

Clearance-ul total al tiotepa s-a situat între 11,4 și 23,2 l/oră/m². Timpul de înjumătățire prin eliminare a variat între 1,5 până la 4,1 ore. Metaboliții identificați, TEPA, monoclorotepa și tiotepa-mercaptopur, sunt toți excretați prin urină. Excreția urinară a tiotepa și TEPA este aproape completă după 6 și respectiv 8 ore. Recuperarea urinară medie a tiotepa și a metaboliților săi este de 0,5% pentru medicamentul nemodificat și monoclorotepa și de 11% pentru TEPA și tiotepa-mercaptopur.

Linearitate/Non-linearitate

Nu există dovezi clare ale saturației mecanismelor de clearance metabolic la doze mari de tiotepa.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tiotepa în doză mare la copii cu vârste între 2 și 12 ani nu pare să difere de cea raportată la copii tratați cu 75 mg/m² sau la adulți tratați cu doze similare.

Insuficiență renală

Efectele *insuficienței* renale asupra eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

Insuficiență hepatică

Efectele *insuficienței* hepatice asupra metabolizării și eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii convenționale de toxicitate acută și toxicitate după doze repetate.

S-a demonstrat că tiotepa este genotoxică *in vitro* și *in vivo* și cancerigenă la șoareci și șobolani.

S-a demonstrat că tiotepa afectează fertilitatea și interferează cu spermatogeneza la șoareci masculi și că afectează funcția ovariană la șoareci femele. Medicamentul a fost teratogen la șoareci și șobolani și a avut efecte embrio-fetale letale la iepuri.

Aceste efecte au fost observate la doze mai mici decât cele utilizate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Tiotepa este instabil în mediu acid.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

Tiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
15 luni.

Tiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
24 luni.

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului după reconstituire a fost demonstrată pentru 8 ore dacă se păstrează la temperaturi cuprinse între 2°C-8°C.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului după diluare a fost demonstrată pentru 24 de ore dacă se păstrează la temperaturi cuprinse între 2°C-8°C și timp de 4 ore dacă se păstrează la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 de ore la temperaturi între 2°C- 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C.). A nu se congela.

După reconstituire și diluare

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon de sticlă, cilindric, transparent, de 6 ml, cu dop de cauciuc clorobutilic cu sigiliu de aluminiu verde cu clapetă de închidere. Ambalajul conține 1 flacon.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon de sticlă, cilindric, transparent, de 10 ml, cu dop de cauciuc clorobutilic cu sigiliu de aluminiu albastru cu clapetă de închidere. Ambalajul conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea Thiotepa Fresenius Kabi

Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizarea unei hote de siguranță cu flux laminar vertical.

Ca în cazul altor compuși citotoxici, este necesară prudență în manipularea și prepararea soluțiilor de tiotepa pentru a evita contactul accidental cu pielea sau membranele mucoasele. Pot apărea reacții locale asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. Se recomandă utilizarea mănușilor de protecție la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie clătite cu apă din abundență.

Reconstituire

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție pentru perfuzie

Thiotepa Fresenius Kabi trebuie reconstituit cu 1,5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Cu ajutorul unei seringi prevăzute cu un ac se aspiră, în condiții de aseptie, 1,5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție pentru perfuzie

Thiotepa Fresenius Kabi trebuie reconstituit cu 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Cu ajutorul unei seringi prevăzute cu un ac se aspiră, în condiții de aseptie, 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

Injectați conținutul seringii în flacon prin dopul de cauciuc.

Se îndepărtează seringă și acul și se amestecă manual prin inversări repetate.

Trebuie utilizate numai soluții incolore, fără particule. Soluțiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescență; astfel de soluții pot fi în continuare administrate.

Diluare suplimentară în punga de perfuzie

Soluția reconstituită este hipotonă și trebuie diluată și mai mult înainte de administrare, cu 500 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) (1000 ml dacă doza depășește 500 mg) sau cu un volum adecvat de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația finală de tiotepa între 0,5 și 1 mg/ml.

Administrare

Perfuzia cu Thiotepa Fresenius Kabi trebuie verificată vizual pentru a detecta eventualele particule solide înainte de administrare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie eliminate.

Înainte de și după fiecare perfuzie, cateterul permanent trebuie spălat cu aproximativ 5 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Soluția perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 μm. Filtrarea nu modifică concentrația soluției.

Eliminare

Thiotepa Fresenius Kabi este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL

Strada Henri Coandă, Nr. 2,

Oraș Ghimbav, Județ Brașov,

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14992/2023/01

14993/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023