

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
INN. *Thiotepum*

Üks viaal pulbriga sisaldab 15 mg tiotepat.  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 1,5 ml süsteveega sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks viaal pulbriga sisaldab 100 mg tiotepat.  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10 ml süsteveega sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.  
Valge pulber või paakunud pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Thiotepa Fresenius Kabi on näidustatud koos teiste kemoterapeutikumidega:

- ettevalmistava ravina kas koos kogu keha kiiritamisega või ilma selleta enne allogeenset või autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist (HPCT, *haematopoietic progenitor cell transplantation*) hematoloogiliste haiguste korral täiskasvanutel ja lastel;
- kui suures annuses keemiaravi koos HPCT-ga on asjakohane soliidtuumorite raviks täiskasvanutel ja lastel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tiotepa manustamine võib toimuda üksnes vereloome tüvirakkude siirdamise ettevalmistava ravi kogemusega arsti järelevalve all.

#### Annustamine

Tiotepat manustatakse erinevates annustes koos teiste kemoterapeutikumidega enne vereloome tüvirakkude siirdamist patsientidele, kellel on hematoloogiline haigus või soliidtuumor.

Tiotepa annustamine täiskasvanutel ja lastel sõltub HPCT tüübist (autoloogne või allogeenne) ja haigusest.

## Täiskasvanud

### *AUTOLOOGNE VERELOOME TÜVIRAKKUDE SIIRDAMINE*

#### *Hematoloogilised haigused*

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2...4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### **LÜMFROOM**

Soovitav annus on 125 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2...4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### **KESKNÄRVISÜSTEEMI LÜMFROOM**

Soovitav annus on 185 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### **HULGIMÜELOOM**

Soovitav annus on 150 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### *Soliidtuumorid*

Soovitav annus soliidtuumorite puhul on 120 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 2...5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### **RINNANÄÄRMEVÄHK**

Soovitav annus on 120 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3...5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### **KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD**

Soovitav annus on 125 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 3...4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### **MUNASARJAVÄHK**

Soovitav annus on 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### **SUGURAKKUDE KASVAJAD**

Soovitatav annus on 150 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### *ALLOGEENNE VERELOOME TÜVIRAKKUDE SIIRDAMINE*

##### *Hematoloogilised haigused*

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 185 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1...3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

##### **LÜMFOOM**

Soovitatav annus lümfoomi puhul on 370 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

##### **HULGIMÜELOOM**

Soovitatav annus on 185 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

##### **LEUKEEMIA**

Soovitatav annus on 185 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1...2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

##### **TALASSEEMIA**

Soovitatav annus on 370 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse kahe igapäevase infusioonina enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### Lapsed

#### *AUTOLOOGNE VERELOOME TÜVIRAKKUDE SIIRDAMINE*

##### *Soliidtuumorid*

Soovitatav annus soliidtuumorite puhul on 150 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (6 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2...3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

##### **KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD**

Soovitatav annus on 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### *ALLOGEENNE VERELOOME TÜVIRAKKUDE SIIRDAMINE*

##### *Hematoloogilised haigused*

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina

1...3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguanust 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### LEUKEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### TALASSEEMIA

Soovitav annus on 200 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### REFRAKTOORNE TSÜTOPEENIA

Soovitav annus on 125 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguanust 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### GENEETILISED HAIGUSED

Soovitav annus on 125 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mida manustatakse 2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### SIRPRAKULINE ANEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mida manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületa maksimaalset kumulatiivset koguanust 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Uuringuid neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Et tiotepa ja selle metaboliidid erituvad uriini kaudu vähe, ei soovitata kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel annust muuta. Siiski on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Uuringuid maksakahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Et tiotepa metaboliseerub peamiselt maksa kaudu, on vaja olla ettevaatlik tiotepa kasutamisel maksakahjustusega ja eelkõige raske maksakahjustusega patsientide puhul. Maksanäitajate mõõduvate muutuste korral ei ole annuse muutmine soovitatav (vt lõik 4.4).

##### *Eakad*

Tiotepa manustamist eakatel patsientidel ei ole eraldi uuritud. Kliiniliste uuringute käigus manustati ka üle 65 aasta vanustele patsientidele sama kumulatiivne annus nagu teistele patsientidele. Annuse muutmist ei peetud vajalikuks.

#### Manustamisviis

Tiotepa Fresenius Kabi't võib manustada üksnes kvalifitseeritud tervishoiutöötaja intravenoosse infusioonina 2...4 tunni jooksul tsentraalse veeni kateetri kaudu.

#### **Tiotepa Fresenius Kabi 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber**

Iga 15 mg tiotepa vial tuleb lahustada 1,5 ml steriilse süsteveega.

Manustamiseks tuleb lahustatud viaalide kogumaht enne süstimist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg). Juhul, kui laste raviks kasutamisel on annus väiksem kui 250 mg, võib tiotepa lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1

mg/ml saavutamiseks kasutada sobivat kogust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### **Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber**

Iga 100 mg tiotepa viaal tuleb lahustada 10 ml steriilse süsteveega.

Manustamiseks tuleb lahustatud viaalide kogumaht enne süstimist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg). Juhul, kui laste raviks kasutamisel on annus väiksem kui 250 mg, võib tiotepa lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1 mg/ml saavutamiseks kasutada sobivat kogust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

#### *Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmneda paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse ettevalmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada (vt lõik 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine suhtes. Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Manustamine koos kollapalaviku vaktsiini ning viiruste ja bakterite elusvaktsiinidega (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Tiotepa kasutamisel vastavalt soovitatavale annusele ja manustamisskeemile on ravitulemuseks tugeva müelosupressiooni teke kõigil patsientidel. Välja võib areneda raske granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia või nende mis tahes kombinatsioon. Ravi ajal ja kuni täieliku taastumiseni tuleb sageli jälgida täielikku verepilti, kaasa arvatud leukotsüütide valem ja trombotsüütide sisaldus. Vastavalt meditsiinilisele näidustusele tuleb kasutada trombotsüütide ja erütrotsüütide ülekandeid ning kasvufaktoreid nagu granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF). Tiotepaga ravimise ajal ja pärast siirdamist on igapäevane leukotsüütide ja trombotsüütide sisalduse määramine soovitatav vähemalt 30 päeva jooksul.

Infektsioonide vältimiseks ja ravimiseks neutropeenia perioodil tuleb kaaluda infektsioonivastaste (antibakteriaalsete, antifungaalsete, antiviraalsete) preparaatide profülaktilist või empiirilist kasutamist.

Tiotepa kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Et tiotepa metabolism toimub peamiselt maksa kaudu, tuleb tiotepa kasutamisel olla ettevaatlik varasema maksakahjustusega, eriti aga raske maksakahjustusega patsientidel. Nende patsientide ravimisel on hepatotoksiliste toimete varaseks avastamiseks soovitatav siirdamisjärgselt regulaarselt jälgida seerumi transaminaaside ja aluselise fosfataasi aktiivsust ja bilirubiini kontsentratsiooni.

Patsientidel, kes on saanud eelnevalt kiiritusravi, mis on suurem või võrdne kolme tsükli keemiaraviga, või kellele on juba varem tehtud vereloome tüvirakkude siirdamine, võib olla suurem maksaveenide oklusiooni tekke oht (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on esinenud südamehaigusi. Tiotepat saavatel patsientidel tuleb südametööd regulaarselt jälgida.

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on esinenud neeruhaigusi. Tiotepaga ravimise ajal tuleb kaaluda neerufunktsiooni regulaarset jälgimist.

Tiotepa võib põhjustada pulmonaalset toksilisust, mis võib võimendada teiste tsütotoksiliste ainete (busulfaan, fludarabiin ja tsüklofosamiid) mõju (vt lõik 4.8).

Eelnev aju või kraniospinaalne kiiritusravi võib põhjustada tõsiseid toksilisi reaktsioone (nt entsefalopaatia).

Patsiendile tuleb selgitada, et tiotepa kui inimestel tuntud kantserogeeniga kaasneb sekundaarsete pahaloomuliste kasvujate tekkeriski suurenemine.

Kasutamine koos nõrgestatud elusvaktsiinidega (v.a kollalaviku vaktsiinid), fenütoiini ja fosfenütoiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Tiotepat ei tohi manustada samaaegselt tsüklofosfamiidiga, kui sama ettevalmistav raviskeem sisaldab mõlemat ravimit. Tiotepat tuleb manustada pärast tsüklofosfamiidi infusiooni lõppu (vt lõik 4.5).

Tiotepa ja CYP2B6 või CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente kliiniliselt hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Nagu enamik alküülivatest ainetest, võib ka tiotepa kahjustada meeste või naiste fertiilsust. Meespatsiendid peavad enne ravi algust otsima konsultatsiooni sperma säilitamise suhtes ning ei tohi eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Spetsiifilised koostoimed tiotepaga

Viiruste ja bakterite elusvaktsiine ei tohi manustada patsientidele, kes saavad ravi immunosupressiivse kemoterapeutikumiga, ning ravi lõpetamise ja vaktsineerimise vahele peab jääma vähemalt kolm kuud.

Tiotepa metabolism toimub CYP2B6 ja CYP3A4 kaudu. Koosmanustamine CYP2B6 inhibiitoritega (nt klopidogreel ja tiklopidiin) või CYP3A4 inhibiitoritega (nt seenevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin ning proteaasi inhibiitorid) võib suurendada tiotepa sisaldust vereplasmas ning vähendada aktiivse metaboliidi TEPA sisaldust vereplasmas. Manustamine koos tsütokroomi P450 indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) võib suurendada tiotepa metabolismi, mis tõstab aktiivse metaboliidi sisaldust vereplasmas. Seetõttu tuleb tiotepa manustamisel koos nimetatud ravimitega patsiente hoolikalt jälgida.

Tiotepa on CYP2B6 nõrk inhibiitor ja võib seetõttu suurendada CYP2B6 kaudu metaboliseeruvate ainete (nt ifosfamiid, tamoksifeen, bupropioon, efavirens ja tsüklofosfamiid) sisaldust vereplasmas. CYP2B6 katalüüsib tsüklofosfamiidi metaboolset konversiooni selle aktiivseks vormiks 4-hüdroksütsüklofosfamiidiks (4-OHCP) ning selle manustamine koos tiotepaga võib seetõttu vähendada aktiivse 4-OHCP sisaldust. Seepärast tuleb tiotepa manustamise ajal koos nimetatud ravimitega patsienti kliiniliselt jälgida.

##### Samaaegse kasutamise vastunäidustused

Kollalaviku vaktsiin: oht surmaga lõppeva vaktsiinist tingitud generaliseerunud haiguse tekkeks.

Üldiselt ei tohi viiruste ja bakterite elusvaktsiine manustada patsiendile, kellele manustatakse immunosupressiivset kemoterapeutikumi, ning ravi lõpetamise ja vaktsineerimise vahele peab jääma vähemalt kolm kuud.

##### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a kollalavik): potentsiaalselt surmaga lõppeva süsteemse haiguse tekke risk. Risk on suurem patsientidel, kelle immuunsus on olemasoleva haiguse tõttu juba vähenenud.

Selle asemel tuleb võimaluse korral (poliomüeliit) kasutada inaktiveeritud viiruse vaktsiini.

Fenütoiin: krampide sagenemise risk, mis tuleneb fenütoiini imendumise vähenemisest seedetraktis, mida põhjustab tsütotoksiline ravim, samuti tsütotoksilise ravimi toksilisuse suurenemise ja efektiivsuse kadumise risk, mis on tingitud fenütoiini maksametabolismi suurenemisest.

#### Samaaegsel kasutamisel tuleb rakendada ettevaatust

Tsüklosporiin, takroliimus: liigne immunosupressioon koos lümfoproliferatiivse haiguse riskiga.

Alküülivad kemoterapeutikumid, kaasa arvatud tiotepa, pärsvivad vereplasma pseudokoliinesteraasi aktiivsust 35...70%. Suktsinüülkoliini mõju võib pikeneda 5...15 minuti võrra.

Tiotepat ei tohi manustada samaaegselt tsüklofosfamiidiga, kui mõlemad ravimid kuuluvad samasse ettevalmistavasse raviskeemi. Tiotepat tuleb manustada pärast tsüklofosfamiidi infusiooni lõppu.

Tiotepa ja teiste müelosupressiivsete või müelotoksiliste ainete (nt tsüklofosfamiid, melfalaan, busulfaan, fludarabiin, treosulfaan) samaaegne kasutamine võib suurendada hematoloogiliste kõrvalnähtude riski, mida põhjustab kõnealuste ravimite toksilisusprofiilide kattumine.

#### Kõigile tsütotoksilistele ainetele omased koostoimed

Pahaloomuliste kasvajate korral esineva tromboosiriski suurenemise tõttu on antikoagulantravi kasutamine sage. Koagulatsioonitaseme suur isikutevaheline varieeruvus pahaloomulise kasvajaga patsientidel ning võimalikud suukaudsete antikoagulantide ja kemoterapia koostoimed eeldavad sagedamat INRi (rahvusvaheline standardiseeritud suhe, *International Normalised Ratio*) kontrollimist patsientidel, keda on otsustatud suukaudsete antikoagulantidega ravida.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised / meeste ja naiste kontratseptsioon

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning enne ravi algust tuleb teha rasedustest. Meespatsiendid ei tohi eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppemist (vt lõik 5.3).

#### Rasedus

Tiotepa kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Prekliinilised uuringud on näidanud, et tiotepa põhjustab sarnaselt enamikele alküülivatele ainetele embrüo/loote surma ja väärarenguid (vt lõik 5.3). Seetõttu on tiotepa raseduse ajal vastunäidustatud.

#### Imetamine

On teadmata, kas tiotepa eritub rinnapiima. Ravimi farmakoloogiliste omaduste ja potentsiaalse toksilisuse tõttu rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule on imetamine ravi ajal tiotepaga vastunäidustatud.

#### Fertiilsus

Nagu enamik alküülivatest ainetest, võib tiotepa kahjustada mehe või naise fertiilsust. Meespatsiendid peavad enne ravi algust otsima võimalust sperma külmsäilitamiseks (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tiotepa mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seda võivad samuti mõjutada teatud kõrvaltoimed, nt pearinglus, peavalu ja ähmane nägemine.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Tiotepa ohutust on uuritud kõrvalnähtude põhjaliku ülevaate alusel, mis on koostatud kliiniliste uuringute avaldatud andmete põhjal. Kõnealustes uuringutes manustati tiotepat vereloome tüvirakkude siirdamist ettevalmistava ravina 6588 täiskasvanule ja 902 lapsele.

Hematoloogilisi, maksa ja hingamissüsteemi raskeid toksilisi toimeid peeti ettevalmistava ravi ja siirdamisprotsessi eeldatavateks tagajärgedeks. Nende tagajärgede hulka kuuluvad infektsioonid ja siirik-peremehe-vastu reaktsioon (*graft versus host disease*, GvHD), mis olid eriti allogeense HPCT korral peamised, ent kaudsed haigestumise ja suremuse põhjused.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida tiotepat sisaldavate erinevate ettevalmistavate raviskeemide puhul täheldati, olid infektsioonid, tsütopeenia, äge GvHD ja krooniline GvHD, gastrointestinaalsed häired, hemorraagiline tsüstiit ja limaskestapõletik.

### *Leukoentsefalopaatia*

Täiskasvanutel ja lastel, kes olid eelnevalt saanud mitu korda keemiaravi (sh metotreksaadiga ja kiiritusravi), täheldati pärast tiotepaga ravimist leukoentsefalopaatiat. Mõnel juhul lõppes see surmaga.

### Kõrvaltoimete loend tabelina

#### Täiskasvanud

Kõrvaltoimed, mida peeti vähemalt tõenäoliselt seotuks tiotepat sisaldava raviga ja mida täheldati täiskasvanud patsientidel ning millest teatati rohkem kui üksikjuhul, on esitatud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa. Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele Sepsis		Toksilise šoki sündroom	
Hea- ja pahaloomulised ning täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Raviga seotud sekundaarne pahaloomuline kasvaja		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia Granulotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired	Äge GvHD Krooniline GvHD	Ülitundlikkus		
Endokriinsüsteemi häired		Hüpopituitarism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Vähenenud söögiisu Hüperglükeemia			
Psühhiaatrilised häired	Segasusseisund Muutused vaimses seisundis	Ärevus	Deliirium Närvilisus Hallutsinatsioonid Rahutus	
Närvistüsteemi häired	Pearinglus Peavalu Ähmane nägemine Entsefalopaatia Krambid Paresteesia	Ajuarteri aneurüsm Ekstrapüramidaalne häire Kognitiivne häire Ajuverejooks		Leukoentsefalopaatia



Silma kahjustused	Konjunktiviit	Katarakt		
Kõrva ja labürindi kahjustused	Nõrgenenud kuulmine Ototoksilisus Tinnitus			
Südame häired	Arütmia	Tahhükardia Südamepuudulikkus	Kardiomüopaatia Müokardiit	
Vaskulaarsed häired	Lümfödeem Hüpertensioon	Hemorraagia Emboolia		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Idiopaatiline kopsupõletiku sündroom Epistaksis	Kopsuturse Köha Pneumoniit	Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Iiveldus Stomatiit Söögitorupõletik Oksendamine Kõhulahtisus Düspepsia Kõhuvalu Enteriit Koliit	Kõhukinnisus Seedetrakti perforatsioon Iileus	Seedetrakti haavand	
Maksa ja sapiteede häired	Maksaveeni oklusioon Heptatomegalia Ikterus			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Kihelus Alopeetsia	Erüteem	Pigmentatsioonihäire Erütrodermne psoriaas	Rasked toksilised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu Lihasevalu Liigesevalu			
Neerude ja kuseteede häired	Hemorraagiline tsüstiit	Düsuuria Oliguuria Neerukahjustus Tsüstiit Hematuuria		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Azoospermia Amenorröa Tupeverejooks	Menopausi sümptomid Naiste viljatus Meeste viljatus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Asteenia Külmavärinad Üldine turse Põletik süstekohas Valu süstekohas Limaskestapõletik	Mitme elundi puudulikkus Valu		
Uuringud	Kaalutõus Vere bilirubiinisalduse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Amülaasi aktiivsuse suurenemine	Vere kreatiniinisalduse suurenemine Vere ureasisalduse suurenemine Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine		

		Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		
--	--	--	--	--

### Lapsed

Kõrvalnähud, mida peeti vähemalt tõenäoliselt seotuks tiotepat sisaldava ettevalmistava raviga ja mida täheldati lastel ning millest teatati rohkem kui ühel üksikjuhul, on esitatud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa. Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele Sepsis	Trombotsütopeeniline purpura	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Raviga seotud sekundaarne pahaloomuline kasvaja	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia Granulotsütopeenia		
Immuunsüsteemi häired	Äge GvHD Krooniline GvHD		
Endokriinsüsteemi häired	Hüpopituitarism Hüpogonadism Hüpotüreoidism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Hüperglükeemia		
Psühhiaatrilised häired	Muutused vaimses seisundis	Üldisest kliinilisest seisundist tingitud vaimsed häired	
Närvisüsteemi häired	Peavalu Entsefalopaatia Krambid Ajuverejooks Mäluhäired Parees	Ataksia	Leukoentsefalopaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Nõrgenenud kuulmine		
Südame häired	Südameseiskus	Südameveresoonekonna puudulikkus Südamepuudulikkus	
Vaskulaarsed häired	Hemorraagia	Hüpertensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Pneumoniit	Idiopaatiline kopsupõletiku sündroom Kopsuverejooks	Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

		Kopsuturse Epistaksis Hüpoksia Hingamisseiskus	
Seedetrakti häired	Iiveldus Stomatiit Oksendamine Kõhulahtisus Kõhuvalu	Enteriit Sooleummistus	
Maksa ja sapiteede häired	Maksaveeni oklusioon	Maksapuudulikkus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Erüteem Ketendus Pigmentatsioonihäire		Rasked toksilised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Kasvupeetus		
Neerude ja kuseteede häired	Kusepõie funktsiooni häired	Neerukahjustus Hemorraagiline tsüstiit	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Limaskestapõletik Valu Mitme elundi puudulikkus		
Uuringud	Vere bilirubiinisalduse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Vere ureasisalduse suurenemine Vere elektrolüütide taseme häired Protrombiiniaja pikenemine	

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Tiotepa kohta ei ole teada üleannustamise juhte. Kõige tähtsamaks kõrvalnähuks on müeloablatsioon ja pantsütopeenia.

Tiotepa jaoks ei leitud teadaolevat antidooti.

Hoolikalt on vaja kontrollida hematoloogilist seisundit ja meditsiinilise näidustuse korral tuleb rakendada jõulisi toetava ravi meetmeid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, alküülivad ained, ATC-kood: L01AC01

#### Toimemehhanism

Tiotepa on polüfunktsionaalne tsütotoksiline aine, mis keemiliselt ja farmakoloogiliselt on suguluses lämmastikipriidiga. Tiotepa radiomimeetiline toime usutakse avalduvat etüleenimiini radikaalide vabanemisel, mis, sarnaselt kiiritusravi puhul esinevaga, lõhuvad DNA ahelad guaniini alküülimisel N-7 positsioonis, lõhkudes seose puriinaluse ja suhkru vahel ning vabastades alküülitud guaniini.

#### Kliiniline ohutus ja efektiivsus

Ettevalmistav ravi peab tagama tsütoreduktsiooni ja ideaaljuhul haiguse kõrvaldamise. Tiotepa annust piiravaks toksiliseks toimeks on luuüdi ablatsioon, mis võimaldab infusiooni annust autoloogse HPCT puhul oluliselt suurendada. Allogeense HPCT puhul peab ettevalmistav ravi olema piisavalt immunosupressiivne ning müeloablatiivne, et saada jagu hülgamisreaktsioonist. Tänu oma väga headele müeloablatiivsetele omadustele tugevdab tiotepa patsiendi immunosupressiooni ja müeloablatsiooni ning seeläbi siiriku sobitumist. See kompenseerib GvHDga seotud siiriku leukeemiavastase reaktsiooni kadumise. Alküüliva ainenä on tiotepa *in vitro* kasvajakaraku kasvu kõige tugevam inhibiitor, vajades seejuures väiksemat ravimisisalduse suurendamist. Tänu tiotepa ekstramedullaarse toksilisuse puudumisele, kuigi kasutatud on müelotoksilistest annustest suuremaid annuseid, on tiotepat kasutatud juba aastakümneid koos teiste kemoterapeutikumidega enne autoloogset või allogeenset HPTCd.

Järgmiseks esitatakse kliiniliste uuringute kokkuvõtlikud tulemused, mis kinnitavad tiotepa tõhusust.

Autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine

#### Hematoloogilised haigused

*Siiriku sobitumine:* tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on osutunud müeloablatiivseks.

*Haigusevaba elulemus:* kirjeldatud on 5 aasta hinnangulist elulemust 43%, mis kinnitab, et tiotepal põhinev autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel patsientidel tõhus ravistrateegia.

*Haiguse retsidiiv:* igasuguste tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul on teatatud haiguse retsidiiveerumisest rohkem kui ühe aasta pärast 60% või väiksemal arvul juhtudest, mida arstid peavad efektiivsuse kinnitamise läveks. Mõne hinnatud ettevalmistava raviskeemi puhul on alla 60- protsendilist retsidiiveerumise määra kirjeldatud ka 5 aasta möödumisel.

*Üldine elulemus:* üldine elulemus oli 29...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 22 kuni 63 kuud.

*Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus:* kirjeldatud on raviga seotud suremust 2,5...29%. Siirikuga seotud suremus oli 1 aasta jooksul 0...21%, kinnitades, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel täiskasvanud patsientidel ohutu.

#### Soliidtuumorid

*Siiriku sobitumine:* tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on osutunud müeloablatiivseks.

*Haigusevaba elulemus:* rohkem kui üks aasta kestva jälgimisperioodi puhul saadud protsendimäärad kinnitavad, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga patsientide raviks tõhus valik.

*Haiguse retsidiiv:* igasuguse tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi puhul teatati haiguse retsidiiveerumisest rohkem kui ühe aasta pärast alla 60% juhtudest, mida arstid peavad tõhususe kinnitamise läveks. Mõnel juhul saadi viie või kuue aasta retsidiiveerumise määraks vastavalt 35% ja 45%.

*Üldine elulemus:* üldine elulemus oli 30...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 11,7 kuni 87 kuud.

*Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus:* raviga seotud suremuse osakaaluks saadi 0...2%. Siirikuga seotud suremuse väärtused olid 0...7,4%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga täiskasvanud patsientidel ohutu.

Allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine

Hematoloogilised haigused

*Siiriku sobitumine:* siiriku sobitumine saavutati (92...100%) iga teatatud ettevalmistava raviskeemi puhul ning leiti, et see toimus oodatud ajal. Seetõttu võib järeldada, et tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on müeloablatiivne.

*GvHD (siirik-peremehe-vastu reaktsioon):* igasugune hinnatud ettevalmistav ravi kinnitas GvHD III...IV raskusastme väikest esinemissagedust (4...24%).

*Haigusevaba elulemus:* rohkem kui üks aasta ja üle viie aasta kestva jälgimisperioodi puhul teatatud protsendimäärad kinnitavad, et tiotepat sisaldav allogeense HPCT ettevalmistav ravi on tõhus valik hematoloogiliste haigustega patsientide raviks.

*Haiguse retsidiiv:* igasuguse tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi puhul saadi haiguse retsidiveerumise määraks rohkem kui ühe aasta pärast alla 40% juhtudest, mida arstid peavad tõhususe kinnitamise läveks. Mõnel juhul teatati viie ja kümne aasta kohta ka alla 40% jäävatest haiguse retsidiveerumise määradest.

*Üldine elulemus:* üldine elulemus oli vahemikus 31...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 7,3...120 kuud.

*Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus:* teatati madalatest määradest, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav allogeense HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel täiskasvanud patsientidel ohutu.

*Lapsed*

Autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine

Soliidtuumorid

*Siiriku sobitumine:* sobitumine saavutati kõigil tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi kohta teatatud juhtudel.

*Haigusevaba elulemus:* 36 kuni 57 kuud kestva jälgimisperioodi puhul oli haigusevaba elulemus uuringutulemuste põhjal 46...70%. Arvestades seda, et kõikidel patsientidel raviti kõrge riskiga soliidtuumoreid, kinnitavad haigusevaba elulemuse tulemused, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga lastel efektiivne ravistrateegia.

*Haiguse retsidiiv:* kõigist teatatud tiotepat sisaldavate ettevalmistava ravi juhtudest moodustasid haiguse retsidiveerumise juhud 12...57 kuu jooksul 33...57%. Pidades silmas, et kõikide patsientide puhul oli tegemist suure retsidiveerumise riskiga või vähese paranemislootusega soliidtuumoritega, kinnitavad kõnealused näitajad tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi tõhusust.

*Üldine elulemus:* üldine elulemus oli 17...84%, kusjuures jälgimisperiood oli 12,3 kuni 99,6 kuud.

*Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus:* raviga seotud suremuseks teatati 0...26,7%. Siirikuga seotud suremus oli 0...18%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav autoloogse HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga lapsipatsientide puhul ohutu.

Allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine

Hematoloogilised haigused

*Transplantaadi sobitumine:* sobitumine saavutati kõigi hinnatud tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul, kusjuures õnnestumise määr oli 96...100%. Hematoloogiline taastumine toimus oodatud ajal.

*Haigusevaba elulemus:* üle ühe aasta kestnud jälgimisperioodi korral on teatatud haigusevabast elulemusest 40...75% patsientidest. Haigusevaba elulemuse tulemused kinnitavad, et tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi enne allogeenset HPCTd on hematoloogilisi haigusi põdevate laste ravimiseks tõhus ravistrateegia.

*Haiguse retsidiiv:* kõigi teatatud tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul oli haiguse retsidiiveerumise osakaal 15...44%. Need andmed kinnitavad tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi tõhusust kõigi hematoloogiliste haiguste puhul.

*Üldine elulemus:* üldine elulemus oli 50...100%, kusjuures jälgimisperiood oli 9,4 kuni 121 kuud.

*Raviga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus:* raviga seotud suremuseks teatati 0...2,5%. Siirikuga seotud suremuse osakaal oli 0...30%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav allogeense HPCT ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel lastel ohutu.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Tiotepa imendumine seedetraktist ei ole usaldusväärne: tiotepa ebastabiilsus happelises keskkonnas takistab selle suukaudset manustamist.

### Jaotumine

Tiotepa on ülimalt lipofiilne ühend. Pärast intravenooset manustamist on toimeaine plasmakontsentratsioonile iseloomulik kahefaasiline mudel koos kiire jaotusfaasiga. Tiotepa jaotusruumala on suur ja andmete kohaselt on see 40,8 l/m<sup>2</sup> kuni 75 l/m<sup>2</sup>, mis märgib jaotumist kogu keha vesikeskkonnas. Tiotepa näiline jaotusruumala ei sõltu manustatud annusest. Plasmaproteiinidega mitteseonduv osa moodustab 70...90% ning kirjeldatud on tiotepa ebaolulist seondumist gammaglobuliinidega ja minimaalset seondumist albumiiniga (10...30%).

Intravenoosse manustamise järel saavutatakse liikvoris praktiliselt sama ravimikontsentratsioon mis vereplasmas. Tiotepa liikvori/plasma kontsentratsioonikõvera aluse pindala (*area under curve*, AUC) keskmine suhe on 0,93. Tiotepa peamise aktiivse metaboliidi TEPA kontsentratsioon liikvoris ja plasmas ületab lähteühendi kontsentratsiooni.

### Biotransformatsioon

Tiotepat iseloomustab kiire ja ulatuslik maksa metabolism ning metaboliite võib uriinis leida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Metaboliidid on aktiivsed alküülivad ained, kuid nende roll tiotepa kasvajakavastases toimes vajab veel selgitamist. Tiotepa teeb läbi tsütokroomi P450 isoensüümide CYP2B ja CYP3A perekondade vahendatud oksüdatiivse desulfureerimise, mille tulemusena tekib peamine ja aktiivne metaboliit TEPA (trietüleenfosforamiid). Tiotepa ja selle tuvastatud metaboliitide erituv hulk moodustab 54...100% kogu alküülivast toimest, mis näitab teiste alküülivate metaboliitide olemasolu. GSH-konjugaatide muutumisel N-atsetüültsüsteiini konjugaatideks moodustuvad GSH, tsüsteiinüülglytsiini ja tsüsteiini konjugaadid. Neid metaboliite uriinis ei leidu ning moodustumisel erituvad need tõenäoliselt sappi või muudetakse vahemetaboliitidena kiiresti tiotepa-merkapturaadiks.

### Eritumine

Tiotepa kogukliirens oli 11,4...23,2 l/h/m<sup>2</sup>. Eritumise poolväärtusaeg oli vahemikus 1,5 kuni 4,1 tundi. Tuvastatud metaboliidid TEPA, monoklorotepa ja tiotepa-merkapturaat erituvad kõik uriiniga. Tiotepa ja TEPA eritumine uriiniga jõuab peaaegu lõpule vastavalt 6 ja 8 tunni pärast. Tiotepa ja selle metaboliitide keskmine sisaldus uriinis on 0,5% ravimist muutumata kujul või monoklorotepana ja 11% TEPA ja tiotepa-merkapturaadina.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Puuduvad selged tõendid metaboolsete kliirensimehhanismide küllastumisest tiotepa suurte annuste puhul.

## Patsientide erirühmad

### *Lapsed*

Tiotepa suurte annuste farmakokineetilised omadused 2...12-aastastel lastel ei näi olevat erinevad võrreldes omadustega lastel, kellele ravimit manustatakse annuses 75 mg/m<sup>2</sup>, või võrreldes omadustega sama annust saavatel täiskasvanutel.

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustuse mõju tiotepa eritumisele ei ole hinnatud.

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse mõju tiotepa metabolismile ja eritumisele ei ole hinnatud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Konventsionaalseid ägeda ja korduvtoksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Näidatud on tiotepa genotoksilisust *in vitro* ja *in vivo* ning kartsinogeensust hiirtel ja rottidel.

Näidatud on tiotepa fertiilsust ja spermatogeneesi kahjustavat toimet isastel hiirtel ning munasarjafunktsiooni pärssivat toimet emastel hiirtel. Ravim oli hiirtel ja rottidel teratogeenne ning põhjustas küülikutel lootesurma.

Kõnealused toimed ilmsesid inimestel kasutatavatest annustest väiksemate annuste puhul.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkarbonaat

### **6.2 Sobimatus**

Tiotepa on happelises keskkonnas ebastabiilne.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
15 kuud

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
2 aastat

#### Pärast lahustamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahustamist on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

#### Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahustamist on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 4 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilisest saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

### Avamata viaal

Hoida ja transportida külmjas (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

### Pärast lahustamist ja lahjendamist

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

### Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

6 ml selgest toruklaasist viaal, millel on klorobutüülkummist kork ja roheline alumiiniumist äratõmmatav kaas. Pakendi suurus on 1 viaal.

### Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

10 ml selgest toruklaasist viaal, millel on klorobutüülkummist kork ja sinine alumiiniumist äratõmmatav kaas. Pakendi suurus on 1 viaal.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Thiotepa Fresenius Kabi ettevalmistamine

Tuleb järgida nõuetekohaseid pahaloomuliste kasvaja vastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure. Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarvooluga tõmbekapi kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb tiotepa lahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik, et vältida kokkupuudet naha või limaskestadega. Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmuda paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse valmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada.

### Manustamiskõlblikuks muutmine

#### Thiotepa Fresenius Kabi 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Thiotepa Fresenius Kabi tuleb lahustada 1,5 ml steriilse süsteveega.

Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 1,5 ml steriilset süstevett.

#### Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Thiotepa Fresenius Kabi tuleb lahustada 10 ml steriilse süsteveega.

Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 10 ml steriilset süstevett.

Süstige süstla sisu läbi kummikorgi viaali.

Seejärel eemaldage süstal ja nõel ning segage lahust käsitsi, viaali korduvalt ümber pöörates.

Kasutada tohib üksnes värvitut lahust, mis ei sisalda tahkeid osakesi. Lahus võib mõnikord olla sätendav, kuid ka sellist lahust võib kasutada.

### Järgnev lahjendamine infusioonikotis

Lahustatud lahus on hüpotooniline ja seda tuleb enne manustamist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg) või sobiva koguse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega saavutamaks tiotepa lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1 mg/ml.

### Manustamine

Enne manustamist kontrollige visuaalselt, et Thiotepa Fresenius Kabi lahuses poleks osakesi. Sadet sisaldav lahus tuleb hävitada.

Enne ja pärast iga infusiooni tuleb püsikateetrit loputada ligikaudu 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.



Manustage infusioonilahus patsientidele infusioonikomplekti abil, mis sisaldab 0,2 µm süsteemisest filtrit. Filtreerimine ei mõjuta lahuse kangust.

#### Hävitamine

Thiotepa Fresenius Kabi on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 134  
02-305 Warszawa  
Poola

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

15 mg: 1108623  
100 mg: 1108723

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

08.05.2023

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

mai 2023