

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEPADİNA 100 mg IV İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz
Steril
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon etkin madde olarak 100 mg tiyotepa içerir.

10 ml enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra solüsyonun her bir ml'si 10 mg (10 mg/ml) tiyotepa içerir.

Yardımcı madde(ler):

Ürün içeriğinde yardımcı madde bulunmamaktadır.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi için toz içeren flakon
Beyaz kristal toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TEPADİNA diğer kemoterapi ürünleri ile birlikte kombine olarak endikedir:

- Erişkin ve pediyatrik hematoloji hastalarında allojenik veya otolog hematopoetik progenitor hücre nakli (HPHN) öncesinde hazırlama rejiminde tüm vücut ışınlaması (TVI) ile birlikte veya tek başına,
- Erişkin ve pediyatrik hastaların solid tümörlerinin tedavisinde HPHN desteği ile birlikte yüksek doz kemoterapi uygun olduğunda kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TEPADİNA uygulaması, hematopoetik progenitor hücre transplantasyonundan önce hazırlama rejimi konusunda deneyimli bir hekimin gözetimi altında yapılmalıdır.

Pozoloji:

TEPADİNA hematolojik hastalıkları veya solid tümörleri olan hastalarda HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyon şeklinde farklı dozlarda uygulanır.

TEPADİNA pozolojisi erişkin ve pediyatrik hastalarda HPHN türüne (otolog veya allojenik) ve hastalığa göre bildirilir.

Uygulama şekli:

Erişkinler

OTOLOG HPHN

Hematolojik hastalıklar

Hematolojik hastalıklarda tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 900 mg/m²'lik (24,32 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce diğer

kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 2 günden 4 güne kadar günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 125 mg/m²/gün (3,38 mg/kg/gün) ile 300 mg/m²/gün (8,10 mg/kg/gün) arasında değişir.

Lenfoma

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 900 mg/m²'lik (24,32 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 2 günden 4 güne kadar günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 125 mg/m²/gün (3,38 mg/kg/gün) ile 300 mg/m²/gün (8,10 mg/kg/gün) arasında değişir.

Santral Sinir Sistemi (SSS) Lenfoması

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 370 mg/m²'lik (10 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce art arda 2 gün boyunca günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 185 mg/m²/gün (5 mg/kg/gün) dozudur.

Çoklu Myeloma

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 750 mg/m²'lik (20,27 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak art arda 3 gün boyunca günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 150 mg/m²/gün (4,05 mg/kg/gün) ile 250 mg/m²/gün (6,76 mg/kg/gün) arasında değişir.

Solid Tümörler

Solid tümörlerde tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 800 mg/m²'lik (21,62 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 2 günden 5 güne kadar günde bir veya iki infüzyona bölünerek uygulanan 120 mg/m²/gün (3,24 mg/kg/gün) ile 250 mg/m²/gün (6,76 mg/kg/gün) arasında değişir.

Meme Kanseri

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 800 mg/m²'lik (21,62 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 3 günden 5 güne kadar günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 120 mg/m²/gün (3,24 mg/kg/gün) ile 250 mg/m²/gün (6,76 mg/kg/gün) arasında değişir.

SSS Tümörleri

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 750 mg/m²'lik (20,27 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 3 günden 4 güne kadar günde bir veya iki infüzyona bölünerek uygulanan 125 mg/m²/gün (3,38 mg/kg/gün) ile 250 mg/m²/gün (6,76 mg/kg/gün) arasında değişir.

Over Kanseri

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 500 mg/m²'lik (13,51 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce art arda 2 gün boyunca günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 250 mg/m²/gün (6,76 mg/kg/gün) dozudur.

Germ Hücreli Tümörler

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 750 mg/m²'lik (20,27 mg/kg) total

maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 3 gün boyunca günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 150 mg/m²/gün (4,05 mg/kg/gün) ile 250 mg/m²/gün (6,76 mg/kg/gün) arasında değişir.

ALLOJENİK HPHN

Hematolojik hastalıklar

Hematolojik hastalıklarda tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 555 mg/m²'lik (15 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 1 günden 3 güne kadar günde bir veya iki infüzyona bölünerek uygulanan 185 mg/m²/gün (5 mg/kg/gün) ile 481 mg/m²/gün (13 mg/kg/gün) arasında değişir.

Lenfoma

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 370 mg/m²'lik (10 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce günde iki infüzyona bölünerek uygulanan 370 mg/m²/gün (10 mg/kg/gün) dozudur.

Çoklu Miyeloma

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 185 mg/m²'lik (5 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 185 mg/m²/gün (5 mg/kg/gün) dozudur.

Lösemi

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 555 mg/m²'lik (15 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 1 günden 2 güne kadar günde bir veya iki infüzyona bölünerek şeklinde uygulanan 185 mg/m²/gün (5 mg/kg/gün) ile 481 mg/m²/gün (13 mg/kg/gün) arasında değişir.

Talasemi

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 370 mg/m²'lik (10 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce günde iki infüzyona bölünerek uygulanan 370 mg/m²/gün (10 mg/kg/gün) dozudur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Renal bozukluğu bulunan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Tiyotepa ve metabolitleri idrarda çok az miktarda atıldıkları için hafif veya orta derecede renal yetmezliği olan hastalarda doz modifikasyonu önerilmemektedir. Ancak dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Tiyotepa hepatik bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır. Tiyotepa esas olarak karaciğerde metabolize edildiği için, önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda ve özellikle de şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda Tiyotepa kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Hepatik parametrelerde geçici değişiklikler için doz modifikasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

OTOLOG HPHN

Solid tümörler

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 1050 mg/m²'lik (42 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 2 günden 3 güne kadar günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 150 mg/m²/gün (6 mg/kg/gün) ile 350 mg/m²/gün (14 mg/kg/gün) arasında değişir.

SSS TÜMÖRLERİ

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 1050 mg/m²'lik (42 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan otolog HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 3 gün boyunca günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 250 mg/m²/gün (10 mg/kg/gün) ile 350 mg/m²/gün (14 mg/kg/gün) arasında değişir.

ALLOJENİK HPHN

Hematolojik hastalıklar

Hematolojik hastalıklarda tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 375 mg/m²'lik (15 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyona bağlı olarak değişen şekilde art arda 1 günden 3 güne kadar günde bir veya iki infüzyona bölünerek uygulanan 125 mg/m²/gün (5 mg/kg/gün) ile 250 mg/m²/gün (10 mg/kg/gün) arasında değişir.

LÖSEMI

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 250 mg/m²'lik (10 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce günde iki infüzyona bölünerek uygulanan 250 mg/m²/gün (10 mg/kg/gün) dozudur.

TALASEMİ

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 250 mg/m²'lik (10 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce günde iki infüzyona bölünerek uygulanan 200 mg/m²/gün (8 mg/kg/gün) ile 250 mg/m²/gün (10 mg/kg/gün) arasında değişir.

REFRAKTER SİTOPENİ

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 375 mg/m²'lik (15 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce art arda 3 gün boyunca günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 125 mg/m²/gün (5 mg/kg/gün) dozudur.

GENETİK HASTALIKLAR

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 250 mg/m²'lik (10 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce art arda 2 gün boyunca günde tek infüzyon şeklinde uygulanan 125 mg/m²/gün (5 mg/kg/gün) dozudur.

ORAK HÜCRELİ ANEMİ

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 250 mg/m²'lik (10 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce günde iki infüzyona bölünerek uygulanan 250 mg/m²/gün (10 mg/kg/gün) dozudur.

Geriyatrik popülasyon:

Tiyotepa uygulaması yaşlı hastalarda spesifik olarak araştırılmamıştır. Ancak klinik çalışmalarda 65 yaş üzerindeki hastaların bir kısmı diğer hastalarla aynı kümülatif dozları almıştır. Doz ayarlaması gerekli görülmemiştir.

Uygulama Yöntemi

TEPADİNA, deneyimli bir sağlık uzmanı tarafından merkezi venöz kateter yoluyla 2-4 saatlik intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır.

Her flakon, 10 mL (TEPADİNA 100 mg) steril enjeksiyonluk su ile sulandırılarak hazırlanmalıdır. Uygulanacak sulandırılarak hazırlanan flakonların toplam hacmi, uygulamadan önce 500 mL sodyum klorür 9 mg/mL (% 0.9) enjeksiyonluk çözelti (doz 500 mg'dan yüksekse 1 000 mL) içinde daha fazla seyreltilmelidir. Çocuklarda, doz 250 mg'dan düşükse, 0.5 ile 1 mg/mL arasında son TEPADİNA konsantrasyonu elde etmek için uygun hacimde 9 mg/mL (% 0.9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi kullanılabilir. Uygulamadan önce sulandırarak hazırlama ve daha fazla seyreltme ile ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Tıbbi ürünün işlenmesi veya uygulanmasından önce alınması gereken önlemler

Kaza sonucu oluşan Tiyotepa maruziyetiyle ilişkili topikal reaksiyonlar meydana gelebilir. Bu sebepten dolayı, infüzyonluk solüsyon hazırlanırken eldiven giyilmesi önerilir. Tiyotepa solüsyon kaza sonucu ciltle temas edecek olursa cilt hemen su ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Tiyotepa kaza sonucu müköz membranlarla temas edecek olursa müköz membranlar da suyla iyice yıkanmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

4.3 Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik ve emzirme (Bkz. Bölüm 4.6).
- Sarı humma aşısı ve canlı virüs ve bakteri aşlarıyla eş zamanlı kullanım (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Önerilen dozda ve şemada Tiyotepa ile tedavinin sonucu bütün hastalarda meydana gelen şiddetli myelosüpresyondur. Şiddetli granülositopeni, trombositopeni, anemi veya bunların çeşitli kombinasyonları gelişebilir. Tedavi süresince ve normale dönme sağlanıncaya kadar formül lökosit ve platelet sayımı da dahil olmak üzere sık tam kan sayımlarının yapılması gerekir. Platelet ve eritrosit desteği ve ayrıca Granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi büyüme faktörleri tıbbi olarak endike olduğu şekilde kullanılmalıdır. Tiyotepa ile tedavi esnasında ve transplanttan sonra en az 30 gün boyunca her gün beyaz kan hücresi ve platelet sayımları önerilir.

Nötropenik dönemde enfeksiyonların önlenmesi ve yönetimi için anti-enfektiflerin (bakteriyel, fungal, viral) profilaktik veya ampirik kullanımı düşünülmelidir.

Hepatik bozukluğu olan hastalarda Tiyotepa çalışılmamıştır. Tiyotepa esas olarak karaciğerde metabolize edildiği için daha önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve özellikle de şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda Tiyotepa kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu tür hastalar tedavi edilirken transplantasyondan sonra hepatotoksisitenin erken dönemde tespit edilebilmesi için serum transaminaz, alkalen fosfataz ve bilirubin

düzeylerinin düzenli bir şekilde monitorize edilmesi önerilir.

Daha önceden üç veya daha fazla siklusta radyasyon tedavisi almış olan veya daha önceden progenitor hücre transplantı alan hastalar artmış bir hepatik veno-oklüzif hastalık riski altında olabilirler (Bkz. Bölüm 4.8).

Kardiyak hastalık öyküsü bulunan hastalarda dikkatli olunmalı ve Tiyotepa alan hastalarda kalp fonksiyonları düzenli bir şekilde monitorize edilmelidir.

Renal hastalıkları olan hastalarda dikkatli olunmalı ve Tiyotepa ile tedavi esnasında böbrek fonksiyonlarının periyodik monitorizasyonu düşünülmelidir.

Tiyotepa, diğer sitotoksik ajanların (busulfan, fludarabin ve siklofosfamid) ürettiği etkilerle aditif olabilen pulmoner toksisiteyi indükleyebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Daha önceden beyin radyasyonu veya kraniyospinal radyasyon alınması şiddetli toksik reaksiyonlara katkıda bulunabilir (örneğin ensefalopati gibi).

İnsanlarda karsinojen olduğu bilinen Tiyotepa ile artan sekonder malignite riski hastaya açıklanmalıdır.

Canlı aşılarda (sarı humma aşılı hariç), fenitoin ve fosfenitoin ile eş zamanlı kullanım önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Her iki ilaç da aynı hazırlama rejiminde yer aldığı zaman Tiyotepa ve siklofosfamid aynı anda birlikte kullanılmamalıdır. TEPADİNA siklofosfamid infüzyonunun tamamlanmasından sonra verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Tiyotepa ve CYP2B6 veya CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı olarak birlikte kullanımı esnasında hastalar klinik olarak dikkatli bir şekilde monitorize edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Alkilleyici ajanların çoğu gibi Tiyotepa da erkek veya kadın fertilitasını bozabilir. Erkek hastalarda tedaviye başlamadan önce sperm kriyoprezervasyon (soğukta koruması) istenmeli ve erkek hastalar tedavi devam ederken veya tedavinin bitmesinden sonraki 1 yıl boyunca baba olmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tiyotepa ile spesifik etkileşimler

İmmünoşüpresif kemoterapötik bir ajan almakta olan hastaya canlı virüs ve bakteri aşılı uygulanmamalı ve tedavinin bitmesi ile aşılama arasında en az 3 ay geçmelidir.

Tiyotepa CYP2B6 ve CYP3A4 ile metabolize ediliyor gibi görünmektedir. CYP2B6 inhibitörleriyle (örneğin klopidogrel ve tiklodipin) veya CYP3A4 inhibitörleriyle (örneğin azol grubu antifungaller, eritromisin, klaritromisin ve telitromisin gibi makrolitler ve proteaz inhibitörleri) eş zamanlı uygulama Tiyotepanın plazma konsantrasyonlarını arttırabilir ve aktif metabolit TEPA'nın konsantrasyonlarını potansiyel olarak azaltabilir. Sitokrom P450 indükleyicilerinin (örneğin rifampisin, karbamazepin, fenobarbital) birlikte uygulanması Tiyotepa metabolizmasını arttırarak aktif metabolitin artmış plazma konsantrasyonlarına yol açabilir. Bu yüzden, Tiyotepanın bu ilaç ürünleriyle birlikte eş zamanlı olarak kullanımı esnasında hastalar klinik olarak dikkatli bir şekilde monitorize edilmelidir.

Tiyotepa zayıf bir CYP2B6 inhibitörüdür ve dolayısıyla CYP2B6 ile metabolize edilen maddelerin, örneğin ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz ve siklofosfamid gibi maddelerin plazma konsantrasyonlarını potansiyel olarak artırabilir. CYP2B6, siklofosfamidin aktif formu olan 4-hidroksisiklofosfamide (4-OHCP) metabolik dönüşümünü katalize eder ve dolayısıyla, eş zamanlı Tiyotepa uygulaması azalmış aktif 4-OHCP konsantrasyonlarına yol açabilir. Bu yüzden, Tiyotepa ile bu ilaç ürünlerinin eş zamanlı olarak birlikte kullanımını esnasında klinik monitorizasyon yapılmalıdır.

Eş zamanlı kullanım kontrendikasyonları

Sarı humma aşısı: Aşı ile indüklenen jeneralize hastalık riski.

Daha genel olarak, immünoşüpresif bir kemoterapötik ajan almakta olan hastaya canlı virüs ve bakteri aşuları uygulanmamalı ve tedavinin bitimi ile aşılama arasında en az 3 ay geçmelidir.

Tavsiye edilmeyen eş zamanlı kullanım

Canlı zayıflatılmış aşular (sarı humma aşısı hariç): Sistemik, muhtemelen fatal hastalık riski. Altta yatan hastalıkları sebebiyle zaten immünoşüpresif durumda olan olgularda bu risk artmıştır.

Bunun yerine, mümkünse inaktive virüs aşısı (poliomyelit) kullanılmalıdır.

Fenitoin: Sitotoksik ilaç ürününün etkisiyle fenitoinin sindirim kanalından emiliminin azalmasına bağlı olarak konvülsiyonların alevlenme riski veya fenitoin etkisiyle artan hepatik metabolizmaya bağlı olarak sitotoksik ilaç ürününün toksisite artışı veya etkinlik kaybı riski.

Dikkate alınması gereken eş zamanlı kullanım

Siklosporin, takrolimus: Lenfoproliferasyon riskiyle birlikte aşırı immünoşüpresyon.

Tiyotepa da dahil olmak üzere alkilleyici kemoterapötik ajanlar plazma pseudokolinesterazını %35 ila %70 oranında inhibe ederler. Süksinil-kolin etkisi 5 ila 15 dakika kadar uzayabilir.

Her iki ilaç da aynı hazırlama rejiminde yer aldığı zaman Tiyotepa ve siklofosfamid aynı anda birlikte kullanılmamalıdır. TEPADİNA siklofosfamid infüzyonunun tamamlanmasından sonra verilmelidir

Tiyotepanın diğer myelosüpresif veya myelotoksik ajanlarla (örneğin siklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) eş zamanlı olarak birlikte kullanımını, bu ilaç ürünlerinin örtüşen toksisite profillerine bağlı olarak hematolojik advers reaksiyon riskini potansiyalize edebilir.

Bütün sitotoksiklerle ortak etkileşim

Malignite durumunda trombotik risk artışı nedeniyle antikoagülan tedavi kullanımını sıkıtır. Malignite durumunda koagülasyon durumunun yüksek birey-içi değişkenliği ve oral antikoagülanlar ile anti-kanser kemoterapisi arasındaki potansiyel etkileşim, hastanın oral antikoagülanlarla tedavi edilmesine karar verilmişse INR (International Normalized Ratio) monitorizasyonu sıklığının artırılmasını gerektirir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmak zorundadır ve tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır. Erkek hastalar tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki yıl boyunca çocuk sahibi olmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

TEPADİNA'nın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TEPADİNA gerekli olmadıkça (gebe kadınlarda kullanılmasının fetüse olan risklere rağmen anneye olan potansiyel faydasının gösterildiği, hayatı tehdit edebilecek bir durum ya da ciddi bir hastalık için daha güvenli sayılabilecek ilaçların kullanılmadığı ya da etkinliğe sahip olmadığı durumlar dışında) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında tiyotepa kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Klinik öncesi çalışmalarda, çoğu alkilleyici ajan gibi tiyotepanın embriyofetal letaliteye ve teratojeniteye neden olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle, tiyotepa gebelik sırasında kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Tiyotepanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Tiyotepanın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TEPADİNA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TEPADİNA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Farmakolojik özelliklerinden ve anne sütü emen yeni doğanlarda/infantlarda potansiyel toksisitesinden dolayı Tiyotepa ile tedavi esnasında emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Çoğu alkilleyici ajan gibi tiyotepa erkek ve kadın doğurganlığını bozabilir. Erkek hastalar, tedaviye başlamadan önce sperm kriyoprezervasyon istemelidir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TEPADİNA, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde önemli etkiye sahiptir. Tiyotepanın baş dönmesi, baş ağrısı ve bulanık görme gibi bazı yan etkilerinin bu işlevleri etkilemesi muhtemeldir. Bu nedenle motorlu taşıt ve makine kullanırken dikkatli olunması önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Tiyotepanın güvenliliği, klinik çalışmalardan yayınlanan verilerde bildirilen advers olayların gözden geçirilmesiyle incelenmiştir. Bu çalışmalarda toplam 6588 erişkin ve 902 pediyatrik hasta hematopoetik progenitor hücre transplantasyonundan önce hazırlama rejimi için Tiyotepa almışlardır.

Hematolojik, hepatik ve respiratuvar sistemleri etkileyen ciddi toksisiteler hazırlama rejiminin ve transplant işleminin beklenen sonuçları/etkileri olarak kabul edilmiştir. Bunlar doğrudan ilişkili olmamakla birlikte özellikle allojenik HPHN’de majör mortalite ve morbidite sebepleri olan enfeksiyonları ve Graft-versus-Host hastalığını (GvHD) içermektedir.

Tiyotepa içeren değişik hazırlama rejimlerinde en sık bildirilen advers reaksiyonlar şunlardır: enfeksiyonlar, sitopeni, akut GvHD ve kronik GvHD, gastrointestinal bozukluklar, hemorajik sistit, mukozal inflamasyon.

Lökoensefalopati

Erişkin ve pediyatrik hastalarda metotreksat ve radyoterapiyi içeren önceki kemoterapilerle birlikte Tiyotepa ile tedavi sonrasında lökoensefalopati olguları gözlenmiştir. Bazı olgularda fatal bir sonuç olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

Erişkinler:

Tiyotepa içeren hazırlama rejimi ile en azından olası ilişkili olarak kabul edilen, erişkin hastalarda izole bir olgudan daha fazla bildirilmiş bu advers reaksiyonlar, MedDRA primer sistem organ sınıfı altında belirtilen MedDRA sınıflandırma terimleri şeklinde bildirilmiştir. Sıklıkları aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Organ Sınıfı	Sistem	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	ve	Artmış enfeksiyon yatkınlığı Sepsis		Toksik şok sendromu	
Neoplaziler benign, malign ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)	benign, ve		Tedavi ile ilişkili ikinci malignite		
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları		Lökopeni Thrombositopen Febril nötropeni Anemi Pansitopeni Granulosiopeni			
Bağışıklık sistemi hastalıkları	sistemi	Akut GvHD Kronik GvHD	Aşırı duyarlılık		
Endokrin hastalıklar			Hipopituitarizm		

Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi İştah azalması Hiperglisemi			
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyonel durum Mental durum değişiklikleri	Anksiyete	Deliryum Sinirlilik Halüsinasyon Ajitasyon	
Sinir sistemi hastalıkları	Sersemlik hissi Baş ağrısı Görme bulanıklığı Ensefalopati Konvülsiyon Parestezi	Intrakraniyal anevrizma Ekstrapiramidal bozukluklar Kognitif bozukluk Serebral hemoraji		Lökoensefalopati
Göz hastalıkları	Konjonktivit	Katarakt		
Kulak ve iç kulak hastalıkları	İşitme bozukluğu Ototoksisite Tinnitus			
Kardiyak hastalıklar	Aritmi	Taşikardi Kalp yetmezliği	Kardiyomyopati Myokardit	
Vasküler hastalıklar	Lenfödem Hipertansiyon	Hemoraji Emboli		
Respiratuvar, torasik ve mediastinal hastalıklar	İdiyopatik pnömoni sendromu Epistaksis	Pulmoner ödem Öksürük Pneumonitis	Hipoksi	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Stomatit Özofajit Kusma Diyare Dispepsi Karın ağrısı Enterit Kolit	Kabızlık Gastrointestinal perforasyon İleus	Gastrointestinal ülser	
Hepatobilyer hastalıklar	Veno-oklüzif karaciğer hastalığı Hepatomegali Sarılık			
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü Kaşıntı Alopesi	Eritem	Pigmentasyon bozukluğu Eritrodermik psoriasis	Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz olguları dahil şiddetli toksik deri reaksiyonları
Kas-iskelet bozuklukları, bağ	Sırt ağrısı Miyalji			

doku ve kemik hastalıkları	Artralji			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Hemorajik sistit	Dizüri Oligüri Böbrek yetmezliği Sistit Hematüri		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Azoospermi Amenore Vajinal hemoraji	Menopozal semptomlar Kadın infertilitesi Erkek infertilitesi		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin sorunlar	Ateş Asteni Titreme Jeneralize ödem Enjeksiyon yerinde inflamasyon Enjeksiyon yerinde ağrı Mukozal inflamasyon	Çoklu-organ yetmezliği Ağrı		
Tetkikler	Ağırlık artışı Artmış kan bilirubini Artmış transaminazlar Artmış kan amilazı	Artmış kan kreatinini Artmış kan üresi Artmış gamma-glutamilttransferaz Artmış kan alkalin fosfatazi Artmış aspartat aminotransferaz		

Pediyatrik populasyon:

Tiyotepa içeren hazırlama rejimi ile en azından olası ilişkili olarak kabul edilen, erişkin hastalarda izole bir olgudan daha fazla bildirilmiş bu advers reaksiyonlar, MedDRA primer sistem organ sınıfı altında belirtilen MedDRA sınıflandırma terimleri şeklinde bildirilmiştir. Sıklıkları aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Artmış enfeksiyon yatkınlığı Sepsis	Trombositopenik purpura	
Neoplaziler benign, malign ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)		Tedavi ile ilişkili ikinci malignite	
Kan ve lenf sistemi	Trombositopeni		

hastalıkları	Febril nötropeni Anemi Pansitopeni Granulositopeni		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Akut GvHD Kronik GvHD		
Endokrin hastalıklar	Hipopituitarizm Hipogonadizm Hipotiroidizm		
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi Hiperglisemi		
Psikiyatrik hastalıklar	Mental durum değişiklikleri	Genel bir tıbbi duruma bağlı mental bozukluk	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı Ensefalopati Konvülsiyon Serebral hemoraji Hafıza bozukluğu Parezi	Ataksi	Lökoensefalopati
Kulak ve iç kulak hastalıkları	İşitme bozukluğu		
Kardiyak hastalıklar	Kardiyak arrest	Kardiyovasküler yetmezlik Kalp yetmezliği	
Vasküler hastalıklar	Hemoraji	Hipertansiyon	
Respiratuvar, torasik ve mediastinal hastalıklar	Pnömoni	İdiyopatik pnömoni sendromu Pulmoner hemoraji Pulmoner ödem Epistaksis Hipoksi Respiratuvar arrest	Pulmoner arteryal hipertansiyon
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Stomatit Kusma Diyare Karın ağrısı	Enterit İntestinal obstrüksiyon	
Hepatobiliyer hastalıklar	Veno-oklüzif karaciğer hastalığı	Karaciğer yetmezliği	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü Eritem Deskuamasyon Pigmentasyon bozukluğu		Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz olgularını içeren şiddetli toksik deri reaksiyonları
Kas-iskelet bozuklukları,	Büyüme geriliği		

bağ doku ve kemik hastalıkları			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Mesane bozuklukları	Renal yetmezlik Hemorajik sistit	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin sorunlar	Ateş Mukozal inflamasyon, Ağrı Çoklu-organ yetmezliği		
Tetkikler	Artmış kan bilirubini Artmış transaminazlar Artmış kan kreatinini Artmış aspartat aminotransferaz Artmış alanin aminotransferaz	Artmış kan üresi Kanda anormal elektrolitler Artmış protrombin zamanı oranı	

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tiyotepa doz aşımalarıyla deneyim bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda beklenen en önemli advers reaksiyonlar myeloablasyon ve pansitopenidir.

Tiyotepa için bilinen bir antidot yoktur.

Hematolojik durum yakından izlenmeli ve tıbbi olarak belirtildiği şekilde güçlü destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, Alkilleyici ajanlar
ATC kodu: L01AC01

Etki mekanizması

Tiyotepa kimyasal ve farmakolojik olarak nitrojen hardalına benzeyen çok-işlevli (polifonksiyonel) bir sitotoksik ajandır. Tiyotepanın radyomimetik etkisinin, radyasyon terapisi durumunda olduğu gibi DNA bağlarını bozan, örneğin N-7'deki guanin'in alkilasyonu yoluyla, pürin bazı ve şeker arasındaki bağı kopararak ve alkillenmiş guanin açığa çıkartarak DNA yapısını bozan etilenimin radikallerinin açığa çıkması yoluyla meydana geldiğine inanılmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Hazırlama rejimi sitoredüksiyon (hücre azalması) ve idealde hastalık eradikasyonu sağlamalıdır. Tiyotepanın doz-kısıtlayıcı toksisite olarak kemik iliği ablasyonu yapması otolog HPHN infüzyonuyla ciddi doz artırılmasına izin verir. Allojenik HPHN'de hazırlama rejimi greftin konak tarafından reddini yenecek kadar immünoşüpresif ve myeloablatif olmalıdır. Tiyotepa yüksek derecede myeloablatif karakteristiklerinden dolayı alıcıda immünoşüpresyon ve myeloablasyonu arttırarak greftlenmeyi güçlendirir; bu, GvHD ile ilişkili GvL (Graft-versus-lösemi) etkilerinin kaybını telafi (kompanse) eder. Alkilleyici bir

ajan olarak Tiyotepa, ilaç ürününün konsantrasyonunda en ufak bir artışla en şiddetli *in vitro* tümör hücre büyümesi inhibisyonunu üretir. Tiyotepa myelotoksik dozların ötesinde doz arttırılmasına rağmen ekstremedüller toksisite olmamasından dolayı otolog ve allojenik HPHN öncesinde diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyon şeklinde onlarca yıldan beri kullanılmaktadır.

Tiyotepanın etkinliğini destekleyen yayınlanmış klinik çalışmaların sonuçları özetlenmiştir:

Otolog HPHN

Hematolojik hastalıklar

Greftlenme: Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin myeloablatif olduğu kanıtlanmıştır.

Hastaliksız Sağlıkım (Disease Free Survival, DFS): 5 yılda hesaplanan DFS'nin %43 olarak bildirilmesi, otolog HPHN'den sonra Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin, hematolojik hastalıkları bulunan hastaların tedavisi için efektif terapötik stratejiler olduğunu teyit etmektedir.

Relaps: Tiyotepa içeren bütün hazırlama rejimlerinin 1 yıldan daha uzun sürede bildirilen relaps oranları, hekimler tarafından etkinliği kanıtlama eşiği olarak kabul edilen %60 oranında veya daha düşüktür. Değerlendirmeye alınan bazı hazırlama rejimlerinde, 5 yılda %60'ın altında relaps oranları bildirilmiştir.

Genel Sağlıkım (Overall Survival; OS): 22 ay ile 63 ay arasında değişen bir izlem süresiyle OS %29 ile %87 arasında değişmiştir.

Rejim ile ilişkili mortalite (Regimen Related Mortality; RRM) ve *Transplant ile ilişkili mortalite* (Transplant Related Mortality; TRM): %2,5 ile %29 arasında değişen RRM değerleri bildirilmiştir. TRM değerlerinin 1.yılda %0 ile %21 arasında değişmesi, hematolojik hastalıkları bulunan erişkin hastalarda Tiyotepa içeren hazırlama rejiminin otolog HPHN için güvenli olduğunu teyit etmektedir.

Solid tümörler

Greftlenme: Tiyotepa içeren hazırlama tedavilerinin myeloablatif olduğu kanıtlanmıştır.

Hastaliksız sağlıkım (DFS): Bir yıldan uzun izlem süreleriyle bildirilen yüzde oranları, Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin solid tümörleri olan hastalarda otolog HPHN'den sonra efektif seçimler olduğunu teyit etmektedir.

Relaps: Tiyotepa içeren bütün hazırlama rejimlerinde 1 yıldan daha uzun sürede bildirilen relaps oranları, hekimler tarafından etkinliği kanıtlama eşiği olarak kabul edilen %60 oranında veya daha düşüktür. Bazı olgularda, 5 ve 6.yıllarda sırasıyla %35 ve %45'lik relaps oranları bildirilmiştir.

Genel Sağlıkım (OS): 11,7 ay ile 87 ay arasında değişen izlem süreleriyle bildirilen OS %30 ile %87 arasında değişmekteydi.

Rejimle ilişkili mortalite (RRM) ve *Transplant ile ilişkili mortalite* (TRM): %0 ile %2 arasında değişen RRM değerleri bildirilmiştir. %0 ile %7,4 arasında değişen TRM değerleri, Tiyotepa içeren hazırlama rejiminin solid tümörleri olan erişkin hastalarda otolog HPHN için güvenli olduğunu teyit etmektedir.

Allojenik HPHN

Hematolojik hastalıklar

Greftlenme: Tiyotepa dahil tüm değerlendirilen hazırlama rejimleri %96 - %100 başarı oranı ile elde edilmiştir. Bu sebepten dolayı, Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin myeloablatif olduğu sonucuna varılmıştır.

GvHD (graft versus host hastalığı): Değerlendirilen bütün hazırlama rejimleri düşük bir Grade III-IV akut GvHD insidansını göstermiştir (%4 ile %24 arasında).

Hastaliksız Sağlıkım (DFS): Bir yıldan 5 yıla kadar olan izlem süreleriyle bildirilen yüzde

oranları, Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin hematolojik hastalıkları olan hastaların tedavisi için allojenik HPHN'den sonra efektif seçimler olduğunu teyit etmektedir.

Relaps: Tiyotepa içeren bütün hazırlama rejimlerinde 1 yıldan uzun süredeki relaps oranları %40'ın altında olarak bildirilmiştir (%40 oranı, hekimler tarafından etkinliği kanıtama eşiği olarak kabul edilmektedir). Bazı olgularda 5 ve 10 yılda %40'ın altında relaps oranları bildirilmiştir.

Genel Sağlıkım (OS): 7,3 ay ile 120 ay arasında değişen izlem süreleriyle OS %31 ile %81 arasında değişmekteydi.

Rejimle İlişkili Mortalite (RRM) ve Transplant ile İlişkili Mortalite (TRM): Düşük değerlerin bildirilmiş olması, Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin hematolojik hastalıkları bulunan erişkin hastalarda allojenik HPHN için güvenli olduğunu teyit etmektedir.

Pediyatrik Popülasyon

Otolog HPHN

Solid tümörler

Greftlenme: Tiyotepa içeren bütün bildirilmiş hazırlama rejimleriyle başarılıdır.

Hastalısız Sağlıkım (DFS): Bildirilen bütün çalışmalarda 36 ila 57 aylık bir izlem süresiyle DFS %46 ile %70 arasında değişmekteydi. Bütün hastaların yüksek-riskli solid tümörler için tedavi edildikleri göz önünde bulundurulduğunda DFS sonuçları, Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin otolog HPHN'den sonra, solid tümörleri olan pediyatrik hastaların tedavi edilmesi için efektif terapötik stratejiler olduğunu teyit etmektedir.

Relaps: Tiyotepa içeren bütün bildirilmiş hazırlama rejimlerinde 12 aydan 57.aya kadar olan relaps oranları %33 ile %57 arasında değişmekteydi. Bütün hastaların rekürrensten veya kötü prognozlu solid tümörlerden muzdarip oldukları düşünüldüğünde bu oranlar, Tiyotepa bazlı hazırlama rejimlerinin etkinliğini desteklemektedir.

Genel Sağlıkım (OS): 12,3 ay ile 99,6 ay arasında değişen bir izlem süresiyle OS %17 ile %84 arasında değişmekteydi.

Rejimle ilişkili mortalite (RRM) ve Transplant ile ilişkili mortalite (TRM): %0 ile %26,7 arasında değişen RRM değerleri bildirilmiştir. %0 ile %18 arasında değişen TRM değerleri, solid tümörleri bulunan pediyatrik hastalarda Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin otolog HPHN için güvenli olduğunu teyit etmektedir.

Allojenik HPHN

Hematolojik hastalıklar

Greftlenme: Tiyotepa dahil tüm değerlendirilen hazırlama rejimleri %96 - %100 başarı oranı ile elde edilmiştir. Hematolojik normale dönüş (toparlanma) beklenen sürede olmuştur.

Hastalısız sağlıkım (DFS): Bir yıldan uzun izlem sürelerinde %40 ile %75 arasında değişen yüzdeler bildirilmiştir. DFS sonuçları, allojenik HPHN'den sonra Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin hematolojik hastalıkları olan pediyatrik hastaları tedavi etmek için efektif terapötik stratejiler olduğunu teyit etmektedir.

Relaps: Tiyotepa içeren bütün bildirilmiş hazırlama rejimlerinde relaps oranı %15 ile %44 arasındaydı. Bu veriler, Tiyotepaya dayalı hazırlama rejimlerinin bütün hematolojik hastalıklarda etkinliğini desteklemektedir.

Genel Sağlıkım (OS): 9,4 aydan 121 aya kadar olan izlem sürelerinde OS %50 ile %100 arasında değişmekteydi.

Rejimle ilişkili mortalite (RRM) ve Transplant ile ilişkili mortalite (TRM): %0 ile %2,5 arasında değişen RRM değerleri bildirilmiştir. %0 ile %30 arasında bildirilen TRM değerleri hematolojik hastalıkları bulunan pediyatrik hastalarda Tiyotepa içeren hazırlama rejiminin

allojenik HPHN için güvenli olduğunu teyit etmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Tiyotepa gastrointestinal kanaldan güvenilir olmayan bir şekilde emilir: asidik ortamda instabil oluşu Tiyotepanın oral yoldan uygulanmasına engel olur.

Dağılım:

Tiyotepa yüksek derece lipofilik bir bileşiktir. İntravenöz uygulamadan sonra etkin maddenin plazma konsantrasyonları hızlı bir dağılım fazıyla çift-kompartmanlı bir modele uyar. Tiyotepanın dağılım hacmi büyüktür ve toplam vücut suyuna dağılımı yansıtan 40,8 l/m² ile 75 l/m² arasında değiştiği bildirilmektedir. Tiyotepanın görünen dağılım hacmi uygulanan dozdan bağımsız gibi görünmektedir. Plazmada proteinlere bağlanmayan fraksiyonu %70 - %90'dır. Tiyotepanın gamma globüline anlamlı olmayan derecede bağlanması ve albümine minimum derecede bağlandığı (%10 - 30) bildirilmiştir.

İntravenöz uygulamadan sonra beyin-omurilik sıvısı (BOS) ilaç ürünü maruziyeti plazmada sağlanana yaklaşık olarak eşittir; ortalama CSF/plazma EAA oranı 0,93'tür. Tiyotepanın bildirilen ilk aktif metaboliti olan TEPA'nın CSF ve plazma konsantrasyonları ana bileşiğin konsantrasyonlarını aşmaktadır.

Biyotransformasyon:

Tiyotepa hızlı ve yoğun bir hepatik metabolizmaya uğrar ve infüzyondan 1 saat sonra idrarda metabolitler tespit edilebilir. Metabolitler aktif alkilleyici ajanlardır ama Tiyotepanın antitümöral aktivitesinde oynadıkları rol henüz aydınlatılmayı beklemektedir. Tiyotepa sitokrom P450 CYP2B ve CYP3A izoenzim aileleri aracılığıyla majör ve aktif metabolit TEPA'ya (triethylenephosphoramide) oksidatif olarak desülfüre olur. Tiyotepanın ve tanımlanmış metabolitlerinin atılan toplam miktarı toplam alkilleyici aktivitenin %54 - 100'ü kadardır; bu durum diğer alkilleyici metabolitlerin varlığını gösterir. GSH konjüгатlarının N-asetilsistein konjüгатlarına dönüşümü esnasında GSH, sisteinglisin ve sistein konjüгатları oluşur. Bu metabolitler idrarda bulunmazlar ve eğer oluşacak olurlarsa muhtemelen safra yoluyla veya hızla Tiyotepa-merkaptürata çevrilen ara metabolitler şeklinde atılırlar.

Eliminasyon:

Total Tiyotepa klirensi 11,4 ila 23,2 l/saat/m² arasında değişmekteydi. Eliminasyon yarı-ömrü 1,5 saatten 4,1 saate kadar değişmekteydi. Tanımlanan metabolitler TEPA, monoklorotepa ve Tiyotepa-merkaptürat'ın hepsi idrarla atılır. İdrarla Tiyotepa ve TEPA atılımı sırasıyla 6 saat ve 8 saat sonra tama yakındır. Tiyotepa ve metabolitlerinin ortalama üriner geri alımı değişmemiş ilaç ürünü ve monoklorotepa için %0,5 ve TEPA ile Tiyotepa-merkaptürat için %11'dir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Yüksek Tiyotepa dozlarında metabolik klirens mekanizmalarının saturasyonu (doygunluğu) ile ilgili kanıtlar mevcut değildir.

Özel Popülasyonlar:

Pediyatrik popülasyon:

2 ila 12 yaş arası çocuklarda yüksek doz Tiyotepa farmakokinetiği, 75 mg/m² alan çocuklarda bildirilenden veya benzer dozlar alan erişkinlerden farklı görünmemektedir.

Renal bozukluk:

Böbrek bozukluğunun Tiyotepa eliminasyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

Hepatik Bozukluk:

Hepatik bozukluğun Tiyotepa metabolizması ve eliminasyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvensiyonel akut ve tekrar doz toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

Tiyotepanın *in vivo* ve *in vitro* genotoksik olduğu ve farelerde ve sıçanlarda karsinojenik olduğu gösterilmiştir.

Tiyotepanın fertilitiyi bozduğu ve erkek farelerde spermatogenezini etkilediği, dişi farelerde over fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir. Farelerde ve sıçanlarda teratojenik, tavşanlarda fetolethaldir. Bu etkiler insanlarda kullanılandan daha düşük dozlarda görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Ürün içeriğinde herhangi bir yardımcı madde bulunmamaktadır.

6.2 Geçimsizlikler

TEPADİNA asidik ortamda kararsızdır.

Bu ilaç ürünü, bölüm 6.6'da bahsedilenler dışında diğer ilaç ürünleriyle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:

24 ay

Sulandırılmış çözelti:

Eğer hemen kullanılmazsa sulandırılmış çözelti 2°C - 8°C'de saklanmalı ve sulandırıldıktan sonraki 8 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Seyreltilmiş çözelti:

Eğer hemen kullanılmazsa seyreltilmiş çözelti 2°C - 8°C'de saklanmalı ve seyreltikten sonraki 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Seyreltilmiş çözelti 25°C'de saklandığı zaman 4 saat kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik stabilite açısından uygunluk göstermiştir.

Mikrobiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, ürün açıldıktan ve sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve normalde kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda sulandırıldığında yukarıda belirtilen koşullardan daha uzun olmayacaktır.

6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler

Açılmamış flakon:

Buzdolabında saklayınız ve soğutmalı olarak taşıyınız. (2°C - 8°C).

Dondurmayınız.

Sulandırma ve seyreltme işlemlerinden sonra:

Tıbbi ürünün sulandırıldıktan ve seyreltikten sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

100 mg tiyotepa içeren kauçuk (bütül) tıpalı, Tip I şeffaf cam flakon.
Her karton kutuda bir adet flakon bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

TEPADİNA'nın hazırlanması

Antikanser ilaç ürünlerinin düzgün biçimde işlenmesi ve imhası ile ilgili prosedürler göz önünde bulundurulmalıdır. Bütün transfer prosedürleri, tercihen vertikal (dikey) bir laminer akımlı güvenlik dedantörü kullanılarak aseptik tekniklere sıkı bir şekilde uymayı gerektirir. Diğer sitotoksik bileşiklerde olduğu gibi, TEPADİNA solüsyonlarının işlenmesinde ve hazırlanmasında deri ve müköz membranlarla kaza sonucu olabilecek istenmeyen teması önlemek için dikkatli olunmalıdır. Kaza sonucu olan Tiyotepa maruziyeti ile topikal reaksiyonlar meydana gelebilir. Nitekim, infüzyonluk solüsyonun hazırlanmasında eldiven giyilmesi tavsiye edilir. Tiyotepa solüsyonu kaza sonucu deriyle temas edecek olursa deri hemen su ve sabunla iyi bir şekilde yıkanmalıdır. Tiyotepa müköz membranlarla kaza sonucu temas edecek olursa müköz membranlar suyla iyi bir şekilde yıkanmalıdır.

Sulandırma

TEPADİNA 10 ml steril enjeksiyonluk su ile yeniden terkip edilmelidir.

Ucuna iğne takılı bir şırınga kullanılarak 10 ml steril enjeksiyonluk su aseptik bir şekilde çekilir. Şırınganın içeriği lastik tıpadan flakonun içine enjekte edilir. Şırınga ve iğne çıkartılır ve flakon birkaç defa ters çevrilerek karıştırılır. Sadece, hiçbir parçacıklı madde içermeyen renksiz solüsyonlar kullanılmalıdır. Yeniden terkip edilmiş solüsyonlar bazen opaklaşma gösterebilir; bu tür solüsyonlar yine de uygulanabilir.

İnfüzyon torbasında daha fazla seyreltme

Sulandırılmış solüsyon hipotoniktir ve uygulamadan önce 500 ml (doz 500 mg'dan yüksekse 1000 ml) enjeksiyonluk 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür solüsyonunda veya 0,5 ve 1 mg/ml arasında bir son TEPADİNA konsantrasyonu elde etmek üzere uygun hacimde 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür içinde tekrar seyreltilmelidir.

Uygulama

TEPADİNA infüzyon solüsyonu uygulama öncesinde parçacıklı madde yönünden gözle kontrol edilmelidir. Çökelti içeren solüsyonlar kullanılmamalıdır.

Her infüzyondan önce ve sonra takılı kateter hattı yaklaşık 5 ml 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür ile yıkanarak temizlenmelidir.

İnfüzyon solüsyonu hastalara, 0,2 µm sıralı filtre takılı bir infüzyon seti kullanılarak uygulanmalıdır. Filtreleme solüsyonun gücünü etkilemez.

İmha

TEPADİNA sadece tek kullanımlıktır.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları TEHLİKELİ ATIKTIR ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. A.Ş.

Mustafa Kemal Mah., 2119. Sok., No:3, D:2-3, 06520, Çankaya/ANKARA

Tel: 0312 219 62 19

Fax: 0312 219 60 10

8. RUHSAT NUMARASI

2022/566

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ