

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEPASYL® 100 mg infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz

Steril

Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir flakonda:

Etkin madde:

Tiyotepa.....100 mg

10 mL enjeksiyonluk su ile rekonstitüye edildikten sonra, her mL çözelti 10 mg tiyotepa (10 mg/mL) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Ürün içeriğinde yardımcı madde bulunmamaktadır.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz

Beyaz ya da hemen hemen beyaz renkli liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TEPASYL diğer kemoterapi ürünleri ile birlikte kombine olarak endikedir:

- Erişkin ve pediyatrik hematoloji hastalarında allojenik veya otolog hematopoetik progenitör 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:

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

Pozoloji:

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

TEPASYL 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.

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) 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.

LÖSEMİ

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:

Tiyotepe 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

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

Her flakon, 10 mL (TEPASYL 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 1000 mL) içinde daha fazla seyreltilmelidir. Çocuklarda, doz 250 mg'dan düşükse, 0.5 ile 1 mg/mL

arasında son TEPASYL 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).
- Sarıhumma aşısı ve canlı virüs ve bakteri aşılılarıyla 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 düşünölmelidir.

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 (sarıhumma aşılarda 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. TEPASYL 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 başlanmadan 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

İmmüno-supresif bir kemoterapötik ajan alan bir hastaya canlı virüs ve bakteriyel aşılardan kaçınılmalıdır ve tedavinin kesilmesi ile aşılamaya en az üç ay geçmelidir.

Tiyotepa, CYP2B6 ve CYP3A4 yoluyla metabolize ediliyor gibi görünmektedir. CYP2B6 inhibitörleriyle (örneğin klopidogrel ve tiklopidin) veya CYP3A4 inhibitörleriyle (örneğin azol grubu antifungaller, eritromisin, klaritromisin ve telitromisin gibi makrolitler ve proteaz inhibitörleri) eş zamanlı uygulama tiyotepanın plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve aktif metabolit TEPA (trietilenfosforamid)'nin konsantrasyonlarını potansiyel olarak azaltabilir. Sitokrom P450 indükleyicilerinin (örneğin rifampisin, karbamazepin, fenobarbital) birlikte uygulanması tiyotepa metabolizmasını artırarak 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 kullanımı esnasında klinik monitorizasyon yapılmalıdır.

Eş zamanlı kullanımın kontrendikasyonları

Sarıhumma aşısı: Aşı ile indüklenen jeneralize hastalık riski.

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

Tavsiye edilmeyen eş zamanlı kullanım

Canlı zayıflatılmış aşılar (sarıhumma 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 riski ile birlikte aşırı immünoşüpresyon.

Tiyotepa dahil alkilleyici kemoterapötik ajanlar, plazma psödokolinesterazı %35 ila %70 oranında inhibe ederler. Süksinil-kolinin etkisi 5 ila 15 dakika kadar uzayabilir.

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

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

Bütün sitotoksiklerle ortak etkileşim

Malignite durumunda trombotik risk artışı nedeniyle antikoagölan tedavi kullanımı siktır. Malignite durumunda koagölasyon durumunun yüksek birey-içi değişkenliği ve oral antikoagölanlar ile anti-kanser kemoterapisi arasındaki potansiyel etkileşim, hastanın oral antikoagölanlarla tedavi edilmesine karar verilmişse INR (International Normalized Ratio) monitorizasyonu sıklığının arttırılmasını gerektirir.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popölasyon:

Pediyatrik popölasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popölasyon:

Geriyatrik popölasyonda 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).

TEPASYL'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TEPASYL 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

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

Laktasyon dönemi

Tiyotepanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Tiyotepanın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TEPASYL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TEPASYL 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 bozabilmektedir.

Erkek hastalar, tedaviye başlamadan önce sperm kriyoprezervasyon istemelidir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TEPASYL, 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 yayınlanmış verilerde bildirilen advers olayların gözden geçirilmesiyle belirlenmiştir. Bu çalışmalarda toplam 6588 yetişkin ve 902 pediyatrik hasta, hematopoietik progenitör hücre transplantasyonundan önce hazırlık rejimi için tiyotepa almıştır.

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) içermekteydi.

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 tablolaştırılmış 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 Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Artmış enfeksiyon yatkınlığı Sepsis		Toksik şok sendromu	
Neoplaziler benign, malign ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)		Tedavi ile ilişkili ikinci malignite		
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Lökopeni Trombositopeni Febril nötropeni Anemi Pansitopeni Granülositopeni			
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Akut graft versus host hastalığı Kronik graft versus host hastalığı	Aşırı duyarlılık		
Endokrin hastalıkları		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 Bulanık görme Ensefalopati Konvülsiyon Parestezi	İntrakraniyal anevrizma Ekstrapiramidal bozukluk Kognitif bozukluk Serebral hemoraji		Lökoensefalopati
Göz hastalıkları	Konjonktivit	Katarakt		
Kulak ve iç kulak hastalıkları	İşitme bozukluğu Ototoksisite Tinnitus			
Kardiyak	Aritmi	Taşikardi	Kardiyomiyopati	

MedDRA Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
hastalıklar		Kalp yetmezliği	Miyokardit	
Vasküler hastalıklar	Lenfödem Hipertansiyon	Hemoraji Emboli		
Solunum, göğüs hastalıkları 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 Ileus	Gastrointestinal ülser	
Hepatobiliyer 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 vakaları dahil olmak üzere şiddetli toksik deri reaksiyonları
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı Miyalji Artralji			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Hemorajik sistit	Dizüri Oligüri Renal yetmezlik Sistit Hematüri		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Azospermi Amenore Vajinal	Menopozal semptomlar Kadın infertilitesi		

MedDRA Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
	hemoraji	Erkek infertilitesi		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş Asteni Titreme Jeneralize ödem Enjeksiyon yerinde inflamasyon Enjeksiyon yerinde ağrı Mukozal iltihap	Çoklu organ yetmezliği Ağrı		
Tetkikler	Ağırlık artışı Artmış kan bilirubini Artmış transaminazlar Artmış kan amilazı	Kan kreatinin artışı Kan üre artışı Gama-glutamil transferaz artışı Kan alkalın fosfataz artışı Aspartat aminotransferaz artışı		

Pediyatrik popülasyon:

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	

MedDRA Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Neoplaziler benign, malign ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)		Tedaviye bağlı ikinci malignite	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni Febril nötropeni Anemi Pansitopeni Granülositopeni		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Akut graft versus host hastalığı Kronik graft versus host hastalığı		
Endokrin hastalıkları	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	Pulmoner arteriyel hipertansiyon

MedDRA Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
		Respiratuvar arrest	
Gastrointestinal hastalıklar	Mide bulantısı Stomatit Kusma Diyare Karın ağrısı	Enterit İntestinal obstrüksiyon	
Hepatobilyer 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 vakaları dahil olmak üzere şiddetli toksik deri reaksiyonları
Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları	Büyüme geriliği		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Mesane hastalıkları	Renal yetmezlik Hemorajik sistit	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin sorunlar	Ateş Mukozal inflamasyon Ağrı Çoklu organ yetmezliği		
Tetkikler	Kan bilirubinde artış Transaminazlarda artış Kan kreatinin artışı Aspartat aminotransferaz artışı Alanin aminotransferaz artışı	Kan üre artışı Kan elektrolit anormallikleri Protrombin zaman oranında artış	

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu T¼rkiye Farmakovijilans Merkezi (T¼FAM)'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 aşımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda beklenen en önemli yan etkiler miyeloablasyon ve pansitopenidir.

Tiyotepa için bilinen bir antidot yoktur.

Hematolojik durum yakından izlenmeli ve tıbbi olarak belirtildiği gibi 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 guaninin alkilasyonu yoluyla, pürin bazı ve şeker arasındaki bağı kopararak ve alkilenmiş guanin ağığa çıkartarak DNA yapısını bozan etilenimin radikallerinin ağığa 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 arttırılmasına 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. Alkilleiyici 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 ekstramedüller toksisite olmamasından dolayı otolog ve allojenik HPHN öncesinde diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyon şeklinde onlarca yıldan beri kullanılmaktadır.

Tiyotepanın etkililiğini destekleyen yayınlanmış klinik çalışmaların sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

Otolog HPHN

Hematolojik hastalıklar

- *Greftlenme*: Tiyotepa içeren hazırlama tedavilerinin miyeloablatif 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 kanıtama eşiği olarak kabul edilen %60 oranında veya daha düşüktür. Değerlendirilen hazırlık rejimlerinin bazılarında, 5 yılda %60'ın altında relaps oranları da bildirilmiştir.
- *Genel Sağlıkım* (Overall Survival; OS): GSK aralığı, 22 ila 63 ay arasında değişen bir takip süresiyle %29 ila %87 arasında değişmiştir.
- *Rejime Bağlı Mortalite (RBM) ve Transplant İlişkili Mortalite (TİM)*: %2,5 ile %29 arasında değişen RBM değerleri bildirilmiştir. 1 yılda %0 ila %21 arasında değişen TİM değerleri, hematolojik hastalıkları bulunan erişkin hastalarda tiyotepa içeren hazırlama rejiminin

otolog HPHN için güvenli olduğunu teyit etmektedir.

Solid tümörler

- *Greftlenme*: Tiyotepa içeren hazırlama tedavilerinin miyeloablative olduğu kanıtlanmıştır.
- *Hastaliksız Sağkalım (HSK)*: 1 yıldan uzun takip süreleri ile bildirilen yüzdeler, 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 Sağkalım (GSK)*: GSK 11,7 ila 87 ay arasında değişen bir takip süresi ile %30 ila %87 arasında değişmiştir.
- *Rejime Bağlı Mortalite (RBM) ve Transplant İlişkili Mortalite (TİM)*: %0 ile %2 arasında değişen RBM değerleri bildirilmiştir. %0 ile %7,4 arasında değişen TİM 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 myeloablative olduğu sonucuna varılmıştır.
- *GvHD (graft versus host hastalığı)*: Değerlendirilen tüm hazırlık rejimleri, düşük bir Grade III-IV akut GvHD insidansını göstermiştir (%4 ile %24 arasında).
- *Hastaliksız Sağkalım (HSK)*: Bir yıldan 5 yıla kadar takip süreleri ile bildirilen yüzdeler, tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin hematolojik hastalıkları olan hastaların tedavisi için allojenik HPHN'den sonra efektif seçimler olduğunu teyit etmektedir.
- *Relaps*: Tiyotepa içeren tüm hazırlık rejimlerinde, 1 yıldan daha uzun süreli relaps oranları %40'ın altında rapor edilmiştir (%40 oranı, hekimler tarafından etkinliği kanıtlama eşiği

olarak kabul edilmiştir). Bazı durumlarda, 5 yıl ve 10 yılda %40'ın altında relaps oranları da bildirilmiştir.

- *Genel Sağlıkım (GSK)*: GSK, 7,3 ila 120 ay arasında değişen bir izlem süresi ile %31 ila %81 arasında değişmiştir.
- *Rejime Bağlı Mortalite (RBM) ve Transplantla İlişkili Mortalite (TİM)*: 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 başarılmıştır.
- *Hastalısız Sağlıkım (HSK)*: Bildirilen bütün çalışmalarda 36 ila 57 aylık izlem süresiyle, HSK %46 ila %70 arasında değişmiştir. Tüm hastaların yüksek riskli solid tümörler için tedavi edildiği göz önüne alındığında, HSK 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 (GSK)*: GSK, 12,3 ila 99,6 ay arasında değişen bir izlem süresi ile %17 ila %84 arasında değişmiştir.
- *Rejime Bağlı Mortalite (RBM) ve Transplant İlişkili Mortalite (TİM)*: %0 ila %26,7 arasında değişen RBM değerleri bildirilmiştir. %0 ila %18 arasında değişen TİM değerleri, solid tümörleri bulunan pediyatrik hastalarda tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin otolog HPHN için güvenli olduğunu teyit etmektedir.

Allojenik HPHN

Hematolojik hastalıklar

- *Greftlenme*: Tiyotepa dahil olmak üzere değerlendirilen tüm hazırlık rejimleri ile %96-%100 başarı oranı elde edilmiştir. Hematolojik normale dönüş (toparlanma) beklenen sürede olmuştur.
- *Hastalısız Sağlıkım (HSK)*: 1 yıldan fazla takip ile %40-%75 arasında değişen yüzdeler bildirilmiştir. HSK sonuçları, allojenik HPHN'den sonra tiyotepa içeren hazırlık rejimlerinin, hematolojik hastalıkları olan pediatrik hastaların tedavisi için etkili terapötik stratejiler olduğunu doğrulamaktadır.
- *Relaps*: Bildirilen tüm tiyotepa içeren hazırlık rejimlerinde, relaps oranı %15-%44 aralığındadır. Bu veriler, tüm hematolojik hastalıklarda tiyotepaya dayalı hazırlık rejimlerinin etkililiğini desteklemektedir.
- *Genel Sağlıkım (GSK)*: GSK, 9,4 ila 121 ay arasında değişen bir takip süresi ile %50 ila %100 arasında değişmiştir.
- *Rejime Bağlı Mortalite (RBM) ve Transplant İlişkili Mortalite (TİM)*: %0 ile %2,5 arasında değişen RBM değerleri bildirilmiştir. %0 ila %30 arasında bildirilen TİM değerleri, hematolojik hastalıkları olan pediatrik 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 eşitir; 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 hepatik metabolizmaya uğrar ve metabolitler infüzyondan sonraki 1 saat içinde idrarda tespit edilebilir.

Metabolitler aktif alkilleyici ajanlardır, ancak tiyotepanın antitümör aktivitesinde oynadıkları rol açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir.

Tiyotepa, sitokrom P450 CYP2B ve CYP3A izoenzim aileleri vasıtasıyla oksidatif deslfrasyona uğrayarak majör ve aktif metaboliti TEPA'ya dönüşür.

Tiyotepanın ve tanımlanmış metabolitlerinin atılan toplam miktarı diğer alkilleyici metabolitlerin varlığına işaret ederek, toplam alkilleme aktivitesinin %54-100'n oluşturur.

GSH konjugatlarının N asetilsistein konjugatlarına dönüşümü sırasında GSH, sisteinilglisin ve sistein konjugatları oluşur. Bu metabolitler idrarda bulunmazlar ve eğer oluşacak olurlarsa muhtemelen safra yoluyla veya hızla tiyotepa-merkaptrata çevrilen ara metabolitler şeklinde atılırlar.

Eliminasyon:

Tiyotepanın toplam klirensi 11,4 ila 23,2 L/sa/m² arasında değişmektedir. Eliminasyon yarı-ömrü

1,5 ile 4,1 saat arasında değişmiştir. Tanımlanan metabolit olan TEPA, monoklorotepa ve tiyotepa-merkapturat idrarla atılır. Tiyotepa ve TEPA'nın idrarla atılımı sırasıyla yaklaşık olarak 6 ve 8 saat sonra tamamlanır. Tiyotepa ve metabolitlerinin ortalama üriner geri kazanımı değişmemiş tıbbi ürün ve monoklorotepa için %0,5 ve TEPA ve tiyotepa-merkapturat için %11'dir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tiyotepanın yüksek dozlarında metabolik klirens mekanizmalarının saturasyonu (doğgunluğu) ile ilgili kanıtlar mevcut değildir.

Özel Popülasyonlar:

Pediyatrik popülasyon:

2 ila 12 yaş arasındaki çocuklarda yüksek doz tiyotepanın farmakokinetiği, 75 mg/m² alan çocuklarda veya benzer dozlar alan yetişkinlerde bildirilenlerden farklı görünmemektedir.

Renal bozukluk:

Böbrek yetmezliğinin tiyotepa eliminasyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

Hepatik bozukluk:

Karaciğer yetmezliğinin tiyotepa metabolizması ve eliminasyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvensiyonel akut ve tekrar doz toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

Tiyotepanın *in vitro* ve *in vivo* genotoksik olduğu ve fare ve sıçanlarda karsinojenik olduğu görülmüştür.

Tiyotepanın fertilitiyi bozduğu ve erkek farelerde spermatogeneze müdahale ettiği ve dişi farelerde yumurtalık fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir. Farelerde ve sıçanlarda teratojenik

ve tavşanlarda fetolethal olduğu bildirilmiştir. Bu etkiler, insanlarda kullanılanlardan daha düşük dozlarda görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Ürün içeriğinde yardımcı madde bulunmamaktadır.

6.2. Geçimsizlikler

TEPASYL asidik ortamda kararsızdır.

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da yer alan TEPASYL'in Hazırlanması başlığı altında belirtilen ürünler dışında diğeri tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

18 ay

Sulandırıldıktan sonra

Sulandırıldıktan sonra, 2°C-8°C'de saklandığında 8 saat süreye kadar stabildir.

Seyreltikten sonra

Seyreltme sonrası, 2°C-8°C'de saklandığında 24 saat ve 25°C'de 4 saat kadar stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştiğinde normalde yukarıda belirtilen koşullardan daha uzun olmayacaktır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon

2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır.

Dondurmayınız.

Sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra

Sulandırılan ve seyreltilen tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TEPASYL ürünümüz, karton kutu içerisinde 100 mg tiyotepa içeren, bromobutil gri kauçuk tıpalı ve kırmızı kapak ile kapatılmış alüminyum flip-off kapak içeren tip I şeffaf cam flakonda kullanma talimatıyla beraber sunulmaktadır.

Her kutu 1 flakon içermektedir.

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

TEPASYL yalnızca tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

TEPASYL'in Hazırlanması

Antikanser tıbbi ürünlerinin uygun şekilde kullanılması ve imhası için prosedürler dikkate alınmalıdır. Tüm transfer prosedürleri, tercihen dikey bir laminer akışlı güvenlik başlığı kullanan aseptik tekniklere bire bir uymayı gerektirir.

Diğer sitotoksik bileşiklerde olduğu gibi, deri veya mukoza zarlarına kazara temastan kaçınmak için TEPASYL solüsyonlarının taşınması ve hazırlanmasında dikkatli olunması gerekir. Tiyotepaya kazara maruz kalma ile ilişkili topikal reaksiyonlar meydana gelebilir. İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanmasında eldiven kullanılması önerilir. TEPASYL çözeltisi yanlışlıkla cilde

temas ederse, cilt derhal ve iyice su ve sabunla yıkanmalıdır. TEPASYL yanlışlıkla mukoza zarlarına temas ederse, suyla iyice yıkanmalıdır.

Sulandırma

- TEPASYL, enjeksiyon için 10 mL steril su ile sulandırılmalıdır.
- İğne takılı bir şırınga kullanarak, enjeksiyon için 10 mL steril su aseptik olarak geri çekilmelidir.
- Şırınga içeriği kauçuk tıpa aracılığıyla flakona enjekte edilmelidir.
- Şırınga ve iğne çıkarılmalı ve tekrar tekrar ters çevirerek manuel olarak karıştırılmalıdır.
- Herhangi bir partikül madde içermeyen sadece renksiz çözelti kullanılmalıdır. Sulandırılmış çözeltiler bazen matlık gösterebilir; bu tür çözeltiler yine de uygulanabilir.

İnfüzyon torbasında daha fazla seyreltme

Sulandırılan çözelti hipotoniktir ve 0,5 ile 1 mg/mL arasında nihai bir TEPASYL konsantrasyonu elde etmek için uygulamadan önce 500 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti (doz 500 mg'dan yüksekse 1000 mL) veya uygun hacimde sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) ile seyreltilmelidir.

Uygulama

TEPASYL, uygulamadan önce partikül madde açısından görsel olarak incelenmelidir. Çökelti içeren çözeltiler atılmalıdır.

Her infüzyondan önce ve sonra, kalıcı kateter hattı yaklaşık 5 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti ile yıkanmalıdır.

İnfüzyon çözeltisi, 0,2 mcm hat içi filtre ile donatılmış bir infüzyon seti kullanılarak hastalara uygulanmalıdır. Filtreleme, çözeltinin etkisini değiştirmez.

İmha

TEPASYL sadece tek kullanımlıdır.

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

TOBIO® İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/158

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.05.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ