

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEPAKIT 100 mg İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin 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 liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TEPAKIT 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:

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

Pozoloji:

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

TEPAKIT 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/m^2 'lik ($20,27 \text{ mg/kg}$) 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 $150 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ ($4,05 \text{ mg/kg/gün}$) ile $250 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ ($6,76 \text{ mg/kg/gün}$) arasında değişir.

ALLOJENİK HPHN

Hematolojik hastalıklar

Hematolojik hastalıklarda tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 555 mg/m^2 '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 $185 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (5 mg/kg/gün) ile $481 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (13 mg/kg/gün) arasında değişir.

Lenfoma

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 370 mg/m^2 'lik (10 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce günde iki infüzyona bölünerek uygulanan $370 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (10 mg/kg/gün) dozudur.

Çoklu Miyeloma

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 185 mg/m^2 'lik (5 mg/kg) total maksimum kümülatif doz aşılmadan allojenik HPHN'den önce günde tek infüzyon şeklinde uygulanan $185 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (5 mg/kg/gün) dozudur.

Lösemi

Tavsiye edilen doz, bütün hazırlama rejimi süresince 555 mg/m^2 '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 şekilde uygulanan $185 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (5 mg/kg/gün) ile $481 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (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.



Geriatrik 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

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

Her bir flakon, 10 mL (TEPAKIT 10 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 TEPAKIT 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 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 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 karsinogen olduğu bilinen tiyotepa ile artan sekonder malignite riski hastaya açıklanmalıdır.

Canlı aşılarla (sarıhumma aşıları 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. TEPAKIT, 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

İmmünoşüpresif kemoterapötik bir ajan almakta olan bir 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 klopidoğrel 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 (trietilenfosforamid)'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 arttırabilir. 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 kullanım kontrendikasyonları

Sarıhumma aşısı: Aşı ile indüklenen jeneralize hastalık riski.

Daha genel olarak, immünoşüpresif bir kemoterapötik ajan almakta olan hastaya canlı virüs ve bakteri aşılı 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 inaktif 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 dahil alkileyici 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. TEPAKIT siklofosfamid infüzyonunun tamamlanmasından sonra verilmelidir.

Tiyotepanın diğer myelosüpresif veya myelotoksik ajanlarla (örneğin siklofosfamid, 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 riski artışı nedeniyle antikoagülan tedavi kullanımı sıklıkla artar. 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.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik 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).

TEPAKITin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TEPAKIT 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, çoğu alkilleyici ajan gibi 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 TEPAKIT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TEPAKIT 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

TEPAKIT, 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 önerilmektedir.

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 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 ikincil malignite		
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Lökopeni Trombositopeni Febril nötropeni Anemi Pansitopeni Granulosiopeni			
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Akut graft versus host hastalığı Kronik graft versus host hastalığı	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	İntrakraniyal anevrizma Ekstrapiramidal bozukluklar Kognitif bozukluk Serebral hemoraji		Lökoensefalopati
Göz hastalıkları	Konjunktivit	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	
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	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	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, pediyatrik 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 hastalıkları	Trombositopeni Febril nötropeni Anemi Pansitopeni Granulositopeni		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Akut graft versus host hastalığı Kronik graft versus host hastalığı		
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 arteriyel hipertansiyon
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		Stevens- Johnson sendromu ve toksik epidermal



	Pigmentasyon bozukluğu		nekroliz olgularını içeren şiddetli toksik deri reaksiyonları
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Büyüme geriliği		
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	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 Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'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. Tiyotepa'nın 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 güvenlik

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 immünosüpresif ve myeloablatif olmalıdır.

Tiyotepa yüksek derecede myeloablatif karakteristiklerinden dolayı alıcıda immünosüpresyon 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 ekstramedüller toksisite olmamasından dolayı otolog ve allojenik HPHN öncesinde diğer kemoterapi ilaç ürünleriyle kombinasyon şeklinde onlarca yıldan beri kullanılmaktadır.

Tiyotepa'nın etkinliğini destekleyen yayınlanmış klinik çalışmaların sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

Otolog HPHN

Hematolojik hastalıklar

Greftlenme: Tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin myeloablatif olduğu kanıtlanmıştır.

Hastalıksız Sağkalım (HSK): 5 yılda hesaplanan HSK'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 Sağkalım (GSK): 22 ay ile 63 ay arasında değişen bir izlem süresiyle GSK %29 ile %87 arasında değişmiştir.

Rejime Bağlı Mortalite (RBM) ve Transplantla İlişkili Mortalite (TİM): %2,5 ile %29 arasında değişen RBM değerleri bildirilmiştir. TİM 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.

Hastalıksız sağkalım (HSK): 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 Sağkalım (GSK): GSK 11,7 ila 87 ay arasında değişen bir takip süresi ile %30 ila %87 arasında değişmiştir.

Rejimle ilişkili mortalite (RBM) ve Transplant ilişkili 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 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).

Hastalıksız Sağkalım (HSK): 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 kanıtlama eşiği olarak kabul edilmektedir). Bazı olgularda 5 ve 10 yılda %40'ın altında relaps oranları bildirilmiştir.

Genel Sağkalım (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 Sağkalım (HSK): Bildirilen bütün çalışmalarda 36 ila 57 aylık bir izlem süresiyle HSK %46 ile %70 arasında değişmekteydi. Bütün hastaların yüksek-riskli solid tümörler için tedavi edildikleri göz önünde bulundurulduğunda 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 Sağkalım (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 ile %26,7 arasında değişen RBM değerleri bildirilmiştir. %0 ile %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 tüm değerlendirilen hazırlama rejimleri %96 - %100 başarı oranı ile elde edilmiştir. Hematolojik normale dönüş (toparlanma) beklenen sürede olmuştur.



Hastalıklı sağkalım (HSK): Bir yıldan uzun izlem sürelerinde %40 ile %75 arasında değişen yüzdeler bildirilmiştir. HSK sonuçları, allojenik HPHN'den sonra tiyotepa içeren hazırlama rejimlerinin hematolojik hastalıkları olan pediatrik 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 Sağkalım (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 ile %30 arasında bildirilen TİM değerleri hematolojik hastalıkları bulunan 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 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 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 desülfürasyona 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'ünü 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-merkaptürata 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 satürasyonu (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 güvenlik verileri

Konvansiyonel akut ve tekrar doz toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

Tiyotepanın *in-vitro* ve *in-vivo* genotoksik olduğu ve farelerde ve sıçanlarda karsinojik olduğu görülmüştür.

Tiyotepanın fertilitiyi bozduğu ve erkek farelerde spermatogenezi 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

TEPAKIT asidik ortamda kararsızdır.

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:

24 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 önlemler

Açılmamış flakon:

2- 8 °C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.



Sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Her kutuda 1 flakon içermektedir.

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

TEPAKIT yalnızca tek kullanımlıktır.

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

TEPAKIT hazırlanması

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

Diğer sitotoksik bileşiklerde olduğu gibi, deri veya mukoza zarlarına kazara temastan kaçınmak için TEPAKIT solüsyonlarının taşınması ve hazırlanmasında dikkatli olunması gerekir. Tiyotepaya kazara maruz kalma ile ilişkili topikal reaksiyonlar meydana gelebilir. İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanmasında eldiven kullanılması önerilir. TEPAKIT çözeltisi yanlışlıkla cilde temas ederse, cilt derhal ve iyice su ve sabunla yıkanmalıdır. TEPAKIT yanlışlıkla mukoza zarlarına temas ederse, suyla iyice yıkanmalıdır.

Sulandırma

- TEPAKIT, 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 TEPAKIT 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

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

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

TEPAKIT sadece tek kullanımlıktır.

Sitotoksik ve sitostatik beşerî 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

BMED İlaç Danışmanlık Sağlık Ürün ve Hizmetleri Tic. Ltd. Şti.
Yenimahalle /Ankara

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2025/489

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.11.2025

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

