

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thiotepa medac 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Thiotepa medac 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Thiotepa medac 15 mg

Eén poederflacon bevat 15 mg thiotepa.
Na reconstitutie met 1,5 ml water voor injecties bevat elke ml oplossing 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa medac 100 mg

Eén poederflacon bevat 100 mg thiotepa.
Na reconstitutie met 10 ml water voor injecties bevat elke ml oplossing 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
Wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thiotepa medac is geïndiceerd in combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen:

- met of zonder totale lichaamsbestraling, als voorbereidende behandeling voorafgaand aan allogene of autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HPCT) bij hematologische ziekten bij volwassenen en pediatrie patiënten;
- wanneer een hoge dosis chemotherapie ondersteund met HPCT voldoende is voor de behandeling van vaste tumoren bij volwassenen en pediatrie patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Thiotepa medac moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de voorbereidende behandeling voorafgaand aan hematopoëtische stamceltransplantatie.

Thiotepa medac wordt voorafgaand aan HPCT, in combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen, in verschillende doseringen toegediend aan patiënten met hematologische ziekten of vaste tumoren.

Dosering

De dosering van Thiotepa medac wordt bij volwassen en pediatrie patiënten aangegeven per type HPCT (autoloog of allogeen) en de soort aandoening.

Volwassenen

Autologe HPCT

Hematologische ziekten

De aanbevolen dosis bij hematologische ziekten varieert van 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) tot 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 4 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 900 mg/m² (24,32 mg/kg) niet wordt overschreden.

Lymfoom

De aanbevolen dosis varieert van 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) tot 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 4 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 900 mg/m² (24,32 mg/kg) niet wordt overschreden.

Centraal zenuwstelsel (CZS)-lymfoom

De aanbevolen dosis is 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), gedurende 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 370 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Multipel myeloom

De aanbevolen dosis varieert van 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 750 mg/m² (20,27 mg/kg) niet wordt overschreden.

Vaste tumoren

De aanbevolen dosis bij vaste tumoren varieert van 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 5 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend, verdeeld over 1 of 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 800 mg/m² (21,62 mg/kg) niet wordt overschreden.

Borstkanker

De aanbevolen dosis varieert van 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 tot 5 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 800 mg/m² (21,62 mg/kg) niet wordt overschreden.

CZS-tumoren

De aanbevolen dosis varieert van 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 tot 4 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend, verdeeld over 1 of 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 750 mg/m² (20,27 mg/kg) niet wordt overschreden.

Ovariumkanker

De aanbevolen dosis is 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), gedurende 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 500 mg/m² (13,51 mg/kg) niet wordt overschreden.

Kiemceltumoren

De aanbevolen dosis varieert van 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 750 mg/m² (20,27 mg/kg) niet wordt overschreden.

Allogene HPCT

Hematologische ziekten

De aanbevolen dosis bij hematologische ziekten varieert van 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) tot 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 1 tot 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over 1 of 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 555 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

Lymfoom

De aanbevolen dosis bij lymfoom is 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 370 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Multipel myeloom

De aanbevolen dosis is 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 185 mg/m² (5 mg/kg) niet wordt overschreden.

Leukemie

De aanbevolen dosis varieert van 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) tot 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag), gedurende 1 tot 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over 1 of 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 555 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

Thalassemie

De aanbevolen dosis is 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 370 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Pediatrische patiënten

Autologe HPCT

Vaste tumoren

De aanbevolen dosis bij vaste tumoren varieert van 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) tot 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 1050 mg/m² (42 mg/kg) niet wordt overschreden.

CZS-tumoren

De aanbevolen dosis varieert van 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) tot 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 1 050 mg/m² (42 mg/kg) niet wordt overschreden.

Allogene HPCT

Hematologische ziekten

De aanbevolen dosis bij hematologische ziekten varieert van 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 1 tot 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over 1 of 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 375 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

Leukemie

De aanbevolen dosis is 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Thalassemie

De aanbevolen dosis varieert van 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Refractaire cytopenie

De aanbevolen dosis is 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 375 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

Genetische ziekten

De aanbevolen dosis is 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), gedurende 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend als 1 infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Sikkelcelanemie

De aanbevolen dosis is 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over 2 infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Bijzondere Patiëntengroepen

Patiënten met een nierstoornis

Thiotepa is niet onderzocht bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Daar thiotepa en de metabolieten ervan beperkt worden uitgescheiden in de urine, wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een milde of matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter aanbevolen (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een leverstoornis

Thiotepa is niet onderzocht bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Daar thiotepa voornamelijk via de lever wordt gemetaboliseerd, is voorzichtigheid geboden wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis, vooral als sprake is van een ernstige leverstoornis. Dosisaanpassing wordt niet aanbevolen voor kortstondige veranderingen van de leverparameters (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten

Het gebruik van thiotepa bij oudere patiënten is niet specifiek onderzocht. Bij klinische studies kreeg een deel van de patiënten ouder dan 65 jaar echter dezelfde cumulatieve dosis als de overige patiënten. Dosisaanpassing werd niet noodzakelijk geacht.

Wijze van toediening

Thiotepa medac dient als intraveneuze infusie gedurende 2-4 uur via een centrale veneuze katheter te worden toegediend door een bevoegde arts of verpleegkundige.

Thiotepa medac 15 mg

Elke Thiotepa medac 15 mg flacon moet worden gereconstitueerd met 1,5 ml steriel water voor injecties.

Thiotepa medac 100 mg

Elke Thiotepa medac 100 mg flacon moet worden gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties.

Het totale volume van gereconstitueerde flacons dat moet worden toegediend, moet verder worden verdund met 500 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) voorafgaand aan toediening (1 000 ml als de dosis hoger is dan 500 mg). Bij kinderen, als de dosis lager is dan 250 mg, mag een toepasselijk volume natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) worden gebruikt om een uiteindelijke Thiotepa medac-concentratie tussen 0,5 en 1 mg/ml te verkrijgen. Voor instructies over reconstitutie en verdere verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Er kunnen topische reacties door onbedoelde blootstelling aan thiotepa optreden. Daarom wordt aangeraden handschoenen te dragen tijdens het klaarmaken van de oplossing voor infusie. Als de thiotepa-oplossing onbedoeld in contact met de huid komt, moet de huid onmiddellijk grondig worden gewassen met water en zeep. Als thiotepa per ongeluk in contact komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig met water worden gespoeld (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie met het gelekoortsvaccin en met levendvirusvaccins en bacteriële vaccins (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gevolg van een behandeling met thiotepa volgens de aanbevolen dosis en het aanbevolen doseringsschema is ernstige myelosuppressie, die bij alle patiënten optreedt. Ernstige granulocytopenie, trombocytopenie, anemie of een combinatie hiervan kunnen zich voordoen. Tijdens de behandeling en tot het moment dat herstel is bereikt, moet regelmatig een analyse van het bloedbeeld worden uitgevoerd, waaronder een differentiële telling van witte bloedcellen en een telling van bloedplaatjes. Indien geïndiceerd, moet ondersteuning van bloedplaatjes en de rode bloedcellen, alsook het gebruik van groeifactoren zoals granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF), worden voorgeschreven. Het wordt aanbevolen tijdens de behandeling met thiotepa en gedurende ten minste 30 dagen na de transplantatie dagelijks een telling van witte bloedcellen en bloedplaatjes uit te voeren.

Profylactisch of empirisch gebruik van middelen tegen bacteriële, schimmel- of virusinfecties ter voorkoming en beheersing van infecties tijdens de neutropenische periode moet worden overwogen.

Thiotepa is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Omdat thiotepa voornamelijk via de lever wordt gemetaboliseerd, is voorzichtigheid geboden wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis, vooral in het geval van een ernstig verminderde leverfunctie. Om hepatotoxiciteit bij de behandeling van dergelijke patiënten vroegtijdig te kunnen vaststellen, wordt aanbevolen de waarden van serumtransaminase, alkalische fosfatase en bilirubine na de transplantatie regelmatig te controleren.

Bij patiënten die eerder een bestralingstherapie sterker dan of gelijk aan 3 cycli chemotherapie hebben ondergaan, of bij wie eerder een stamceltransplantatie heeft plaatsgevonden, bestaat mogelijk een verhoogd risico op een veno-occlusieve aandoening van de lever (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen. De hartfunctie van patiënten die thiotepa ondergaan, moet regelmatig worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van nieraandoeningen. Periodieke controle van de nierfunctie tijdens de behandeling met thiotepa moet worden overwogen.

Thiotepa kan leiden tot pulmonale toxiciteit die de effecten die worden veroorzaakt door andere cytotoxische middelen (busulfan, fludarabine en cyclofosfamide) kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Eerdere bestraling van de hersenen of craniospinale bestraling kan bijdragen tot ernstige toxische reacties (bijvoorbeeld encefalopathie).

De patiënt moet worden gewezen op het verhoogde risico van een secundaire kwaadaardige tumor bij het gebruik van thiotepa, waarvan bekend is dat het humaan carcinogeen is.

Gelijktijdige vaccinatie met levende verzwakte vaccins (behalve gelekoortsvaccins), fenytoïne en fosfenytoïne wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Thiotepa mag niet gelijktijdig met cyclofosfamide worden toegediend wanneer beide geneesmiddelen tijdens dezelfde voorbereidende behandeling worden gebruikt. Thiotepa moet worden toegediend na afloop van de cyclofosfamide-infusie (zie rubriek 4.5).

Tijdens het gelijktijdig gebruik van thiotepa en CYP2B6- of CYP3A4-remmers moeten patiënten aan een zorgvuldige klinische controle worden onderworpen (zie rubriek 4.5).

Net als de meeste alkylerende middelen kan thiotepa leiden tot een afname van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Mannen wordt aangeraden voorafgaand aan de behandeling sperma te laten invriezen en tijdens de behandeling en minstens 3 maanden na afloop van de behandeling geen kinderen te verwekken. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling en minstens 6 maanden na afloop van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Na de behandeling met Thiotepa medac worden patiënten die kinderen willen krijgen, geadviseerd om genetisch advies in te winnen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Specifieke interacties met thiotepa

Levendvirusvaccins en bacteriële vaccins mogen niet worden toegediend aan patiënten die een immunosuppressief chemotherapeutisch middel gebruiken en er moet na het beëindigen van de behandeling een periode van ten minste 3 maanden verstreken zijn voordat vaccinatie kan plaatsvinden.

Thiotepa blijkt door CYP2B6 en CYP3A4 te worden gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van CYP2B6-remmers (bijvoorbeeld clopidogrel en ticlopidine) of CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld azoolantimycotica, macroliden, zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine en proteaseremmers) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van thiotepa en mogelijk tot verlaging van de concentraties van de actieve metaboliet TEPA. Gelijktijdige toediening van inductoren van het cytochroom P450 (zoals rifampicine, carbamazepine, fenobarbital) kan het metabolisme van thiotepa versterken, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van de actieve metaboliet. Tijdens het gelijktijdig gebruik van thiotepa en deze geneesmiddelen moeten patiënten daarom aan een zorgvuldige klinische controle worden onderworpen.

Thiotepa is een zwakke CYP2B6-remmer en leidt daardoor mogelijk tot verhoogde plasmaconcentraties van stoffen die door CYP2B6 worden gemetaboliseerd, zoals ifosfamide, tamoxifen, bupropion, efavirenz en cyclofosfamide. CYP2B6 katalyseert de metabolische omzetting van cyclofosfamide in 4-hydroxycyclofosfamide (4-OHCP), de actieve vorm ervan. Gelijktijdige toediening van thiotepa kan dientengevolge leiden tot verlaagde concentraties van het actieve 4-OHCP. Tijdens het gelijktijdig gebruik van thiotepa en deze geneesmiddelen moeten patiënten daarom aan een zorgvuldige klinische controle worden

onderworpen.

Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik

Gelekoortsvaccin: risico van dodelijke gegeneraliseerde vaccinatieszijde.

Meer in het algemeen kan worden gesteld dat levendvirusvaccins en bacteriële vaccins niet mogen worden toegediend aan patiënten die een immunosuppressief chemotherapeutisch middel gebruiken en er moet na het beëindigen van de behandeling een periode van ten minste 3 maanden verstrekken zijn voordat vaccinatie kan plaatsvinden.

Gelijktijdig gebruik niet aangeraden

Levende verzwakte vaccins (behalve gelekoortsvaccins): risico van een systemische ziekte met mogelijk dodelijke afloop. Dit risico is verhoogd bij personen die reeds door hun eigenlijke ziekte een verminderde immuniteit hebben.

In plaats hiervan zou, waar mogelijk, een geïnactiveerd virusvaccin moeten worden gebruikt (poliomyelitis).

Fenytoïne: risico van een exacerbatie van convulsies als gevolg van een verminderde absorptie van fenytoïne bij gelijktijdig gebruik van cytotoxische geneesmiddelen of het risico van een hogere toxiciteit en een verminderde werking van het cytotoxische geneesmiddel als gevolg van door fenytoïne veroorzaakte toename van het levermetabolisme.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Ciclosporine, tacrolimus: overmatige immunosuppressie met risico van lymfoproliferatie.

Alkylerende chemotherapeutische middelen, waaronder thiotepa, remmen het plasmapseudocholinesterase met 35 tot 70%. De werking van succinylcholine kan 5 tot 15 minuten langer zijn.

Thiotepa mag niet gelijktijdig met cyclofosfamide worden toegediend wanneer beide geneesmiddelen tijdens dezelfde voorbereidende behandeling worden gebruikt. Thiotepa moet worden toegediend na afloop van de cyclofosfamide-infusie.

Het gelijktijdig gebruik van thiotepa en andere myelosuppressieve of myelotoxische middelen (d.w.z. cyclofosfamide, melfalan, busulfan, fludarabine, treosulfan) kunnen het risico van hematologische bijwerkingen versterken als gevolg van de overlappende toxiciteitsprofielen van deze geneesmiddelen.

Interacties die vaak voorkomen bij alle cytotoxica

Vanwege het verhoogde trombotische risico bij patiënten met kwaadaardige aandoeningen wordt vaak een behandeling met anticoagulantia toegepast. De grote intra-individuele variabiliteit van de coagulatie bij kwaadaardige aandoeningen en de mogelijke interactie tussen orale anticoagulantia en chemotherapie tegen kanker maken het noodzakelijk om de frequentie van de INR-controle (International Normalised Ratio) te verhogen, indien wordt besloten de patiënt te behandelen met orale anticoagulantia.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en minstens 6 maanden na afloop van de behandeling. Voordat de behandeling wordt gestart moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd.

Mannelijke patiënten mogen tijdens de behandeling en minstens 3 maanden na afloop van de behandeling geen kinderen verwekken (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van thiotepa bij zwangere vrouwen. In preklinische studies is gebleken dat thiotepa, net als de meeste alkylerende middelen, embryofoetale letaliteit en teratogeniciteit veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Thiotepa is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is onbekend of thiotepa in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de farmacologische eigenschappen en de mogelijke toxiciteit voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met thiotepa.

Vruchtbaarheid

Net als de meeste alkylerende middelen kan thiotepa leiden tot een afname van de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Mannelijke patiënten wordt aangeraden voorafgaand aan de behandeling sperma te laten invriezen (zie rubriek 5.3).

Na de behandeling met Thiotepa medac worden patiënten die kinderen willen krijgen, geadviseerd om genetisch advies in te winnen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Thiotepa medac kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is waarschijnlijk dat bepaalde bijwerkingen van thiotepa, zoals duizeligheid, hoofdpijn en wazig zien, deze vaardigheden kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van thiotepa is onderzocht aan de hand van een overzicht van de bijwerkingen die worden gerapporteerd in gepubliceerde gegevens van klinische onderzoeken. In deze studies kregen in totaal 6 588 volwassen patiënten en 902 pediatrische patiënten thiotepa toegediend als voorbereidende behandeling voorafgaand aan hematopoëtische stamceltransplantatie.

Ernstige toxiciteit voor het hematologische stelsel, het leverstelsel en het ademhalingsstelsel werden beschouwd als te verwachten gevolgen van de voorbereidende behandeling en het transplantatieproces. Hieronder vielen infecties en graft-versus-hostziekte (GVH-ziekte) die, hoewel niet rechtstreeks, de voornaamste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit waren, met name bij allogene HPCT.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd bij de verschillende voorbereidende behandelingen waarbij thiotepa werd toegediend, waren: infecties, cytopenie, acute GVH-ziekte en chronische GVH-ziekte, maagdarmsstelselaandoeningen, hemorragische cystitis en slijmvliesontsteking.

Leuko-encefalopathie

Gevallen van leuko-encefalopathie zijn gemeld na behandeling met thiotepa bij volwassen en pediatrische patiënten die meerdere eerdere chemotherapieën hadden ondergaan, onder meer met methotrexaat en bestraling. Enkele gevallen hadden een dodelijke afloop.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Volwassenen

De bijwerkingen die waarschijnlijk verband houden met een voorbereidende behandeling waarbij thiotepa werd toegediend en die in meer dan geïsoleerde gevallen bij volwassen patiënten zijn gemeld, zijn hieronder genoemd volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Verhoogde vatbaarheid voor infectie Sepsis		Toxische- shocksyndroom	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Behandelings- gerelateerde tweede kwaadaardige aandoening		
Bloed- en lymfestelselaandoe- ningen	Leukopenie Trombocytopenie Febriële neutropenie Anemie Pancytopenie Granulocytopenie			
Immuunsysteemaan- doeningen	Acute graft-versus- host ziekte Chronische graft- versus-host ziekte	Overgevoeligheid		
Endocriene aandoeningen		Hypopituïtarisme		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexie Verminderde eetlust Hyperglykemie			
Psychische stoornissen	Verwardheid Veranderde geestestoestand	Angstgevoel	Delirium Nervositeit Hallucinaties Agitatie	
Zenuwstelselaandoe- ningen	Duizeligheid Hoofdpijn Wazig zien Encefalopathie Convulsie Paresthesie	Intracraniaal aneurysma Extrapiramidale stoornis Cognitieve stoornis Hersensbloeding		Leuko- encefalopathie
Oogaandoeningen	Conjunctivitis	Cataract		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Slechter horen Ototoxiciteit Tinnitus			
Hartaandoeningen	Aritmie	Tachycardie Hartfalen	Cardiomyopathie Myocarditis	
Bloedvataandoening en	Lymfoedeem Hypertensie	Hemorragie Embolie		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum-aan- doeningen	Idiopathisch pneumonie- syndroom Epistaxis	Pulmonaal oedeem Hoest Pneumonitis	Hypoxie	

Maagdarmstel- selaandoeningen	Misselijkheid Stomatitis Oesofagitis Braken Diarree Dyspepsie Buikpijn Enteritis Colitis	Constipatie Maagdarm- perforatie Ileus	Maag-darmzweer	
Lever- en galaandoeningen	Veno-occlusieve leveraandoening Hepatomegalie Geelzucht			
Huid- en onderhuidaan- doeningen	Huiduitslag Pruritus Alopecie	Erytheem	Pigmentstoornis Erythrodermische psoriasis	Ernstige toxische huidreacties waaronder gevallen van het syndroom van Stevens- Johnson en toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaan- doeningen	Rugpijn Myalgie Artralgie			
Nier- en urine- en doeningen	Hemorragische cystitis	Dysurie Oligurie Nierfalen Cystitis Hematurie		
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen	Azoöspermie Amenorroe Vaginale bloeding	Menopauzale symptomen Vrouwelijke onvruchtbaarheid Mannelijke onvruchtbaarheid		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Pyrexie Asthenie Rillingen Gegeneraliseerd oedeem Ontsteking op de injectieplaats Pijn op de injectieplaats Slijmvlies- ontsteking	Multiorgaanfalen Pijn		

Onderzoeken	Gewichtstoename Toename van bilirubine in het bloed Toename van transaminasen Toename van amylase in het bloed	Toename van creatinine in het bloed Toename van ureum in het bloed Toename van gammaglutamyl-transferase Toename van alkalische fosfatase in het bloed Toename van aspartaatamino-transferase		
-------------	---	---	--	--

Pediatische patiënten

De bijwerkingen die waarschijnlijk verband houden met een voorbereidende behandeling waarbij thiotepa werd toegediend en die in meer dan geïsoleerde gevallen bij pediatische patiënten zijn gemeld, zijn hieronder opgesomd volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Verhoogde vatbaarheid voor infectie Sepsis	Trombocytopenische purpura	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Behandelingsgerelateerde tweede kwaadaardige aandoening	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie Febriële neutropenie Anemie Pancytopenie Granulocytopenie		
Immuunsysteemaandoeningen	Acute graft-versus-host ziekte Chronische graft-versus-host ziekte		
Endocriene aandoeningen	Hypopituitarisme Hypogonadisme Hypothyreoidisme		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie Hyperglykemie		
Psychische stoornissen	Veranderde geestestoestand	Geestelijke stoornis veroorzaakt door de algehele gezondheidstoestand	

Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Encefalopathie Convulsie Hersenbloeding Geheugenstoornis Parese	Ataxie	Leuko- encefalopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Slechter horen		
Hartaandoeningen	Hartstilstand	Cardiovasculaire insufficiëntie Hartfalen	
Bloedvataandoeningen	Bloeding	Hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pneumonitis	Idiopathisch pneumonie- syndroom Pulmonale bloeding Pulmonaal oedeem Epistaxis Hypoxie Ademstilstand	Pulmonale arteriële hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Stomatitis Braken Diarree Buikpijn	Enteritis Intestinale obstructie	
Lever- en galaandoeningen	Veno-occlusieve leveraandoening	Leverfalen	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag Erytheem Desquamatie Pigmentstoornis		Ernstige toxische huidreacties waaronder gevallen van het syndroom van Stevens- Johnson en toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Groeistoornis		
Nier- en urinewegaandoeningen	Blaasaandoeningen	Nierfalen Hemorragische cystitis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie Slijmvliesontsteking Pijn Multiorgaanfalen		
Onderzoeken	Toename van bilirubine in het bloed Toename van transaminase Toename van creatinine in het bloed Toename van aspartaatamino- transferase Toename van alanineamino- transferase	Toename van ureum in het bloed Abnormale concentraties elektrolyten in het bloed Verlenging van protrombinetijd	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van thiotepa. De belangrijkste bijwerkingen verwacht in geval van overdosering zijn myeloablatie en pancytopenie.

Er bestaat geen bekend antidotum voor thiotepa.

De hematologische status moet nauwkeurig worden gecontroleerd en indien geïndiceerd moeten krachtige ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, alkylerende middelen, ATC-code: L01AC01

Werkingsmechanisme

Thiotepa is een polyfunctioneel cytotoxisch middel dat chemisch en farmacologisch verwant is aan stikstofmosterd. Aangenomen wordt dat de radiomimetische werking van thiotepa het gevolg is van het vrijkomen van ethyleenimineralen die, zoals in het geval van bestralingstherapie, de binding van DNA verstoort, bijvoorbeeld door alkylering van guanine in de N-7-positie, waardoor de binding tussen de purinebase en de suiker wordt verbroken en gealkyleerde guanine vrijkomt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De voorbereidende behandeling moet leiden tot cytoreductie en idealiter tot eradicatie van de ziekte.

Beenmergablative toxiciteit van thiotepa, waardoor een significante dosisescalatie door de infusie van autologe HPCT mogelijk is. Bij allogene HPCT moet de voorbereidende behandeling zodanig immunosuppressief en myeloablatief zijn dat het transplantaat niet wordt afgestoten. Dankzij de sterk myeloablatieve eigenschappen versterkt thiotepa de immunosuppressie en myeloablatie van de ontvanger, waardoor de engraftment wordt versterkt; dit dient als compensatie voor het verlies van de GVL-effecten in verband met GVH-ziekte. Als alkylerend middel produceert thiotepa de grootst mogelijke *in vitro* remming van tumorcelgroei met de kleinst mogelijke verhoging van de geneesmiddelconcentratie. Doordat er geen sprake is van extramedullaire toxiciteit ondanks dosisescalatie tot boven myelotoxische doses, wordt thiotepa al tientallen jaren in combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gebruikt voorafgaand aan autologe en allogene HPCT.

De resultaten van gepubliceerde klinische onderzoeken die de werkzaamheid van thiotepa ondersteunen, worden hieronder samengevat:

Autologe HPCT

Hematologische ziekten

Engraftment: voorbereidende behandelingen met thiotepa bleken myeloablatief te zijn.

Ziektevrije overleving (DFS): er werd een DFS geconstateerd van naar schatting 43% na 5 jaar. Dit bevestigt dat voorbereidende behandelingen met thiotepa direct voorafgaand aan autologe HPCT effectief zijn voor de behandeling van patiënten met hematologische ziekten.

Terugval: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa werd geconstateerd dat het terugvalpercentage na een periode van meer dan 1 jaar 60% of lager was, wat door de artsen werd beschouwd als de drempel voor het bewijs van werkzaamheid. In enkele van de beoordeelde voorbereidende behandelingen, was het terugvalpercentage na een periode van 5 jaar ook lager dan 60%.

Totale overleving (OS): de OS varieerde van 29% tot 87% bij een follow-up variërend van 22 tot 63 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (RRM) en Transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM): de gerapporteerde RRM-waarden varieerden van 2,5% tot 29%. De TRM-waarden varieerden van 0% tot 21% na een jaar, wat een bevestiging is van de veiligheid van een voorbereidende behandeling met thiotepa direct voorafgaand aan autologe HPCT bij volwassen patiënten met hematologische ziekten.

Vaste tumoren

Engraftment: voorbereidende behandelingen met thiotepa bleken myeloablatief te zijn.

Ziektevrije overleving (DFS): de gerapporteerde percentages na follow-upperiodes van meer dan 1 jaar bevestigden dat voorbereidende behandelingen met thiotepa direct voorafgaand aan autologe HPCT effectief zijn voor patiënten met een vaste tumor.

Terugval: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa werd geconstateerd dat het terugvalpercentage na een periode van meer dan 1 jaar 60% of lager was, wat door de artsen werd beschouwd als de drempel voor het bewijs van werkzaamheid. In enkele gevallen werden terugvalpercentages van 35% en 45% gerapporteerd na een periode van 5, respectievelijk 6 jaar. *Totale overleving (OS):* de OS varieerde van 30% tot 87% na een follow-up van 11,7 tot 87 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (RRM) en Transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM): de gerapporteerde RRM-waarden varieerden van 0% tot 2%. De TRM-waarden varieerden van 0% tot 7,4%, wat een bevestiging is van de veiligheid van de voorbereidende behandeling met thiotepa direct voorafgaand aan autologe HPCT bij volwassen patiënten met een vaste tumor.

Allogene HPCT

Hematologische ziekten

Engraftment: bij alle gerapporteerde voorbereidende behandelingen werd op het verwachte moment engraftment bereikt (92%-100%). Er kan daarom worden geconcludeerd dat voorbereidende behandelingen met thiotepa myeloablatief zijn.

GVH-ziekte (graft-versus-hostziekte): alle beoordeelde voorbereidende behandelingen leidden tot een lage incidentie van acute GVH-ziekte graad III-IV (4% tot 24%).

Ziektevrije overleving (DFS): de gerapporteerde percentages na follow-upperiodes van 1 tot 5 jaar bevestigden dat voorbereidende behandelingen met thiotepa direct voorafgaand aan allogene HPCT effectief zijn voor de behandeling van patiënten met hematologische ziekten.

Terugval: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa werd geconstateerd dat het terugvalpercentage na een periode van meer dan 1 jaar lager dan 40% was (wat door de artsen werd beschouwd als de drempel voor het bewijs van werkzaamheid). In enkele gevallen was het terugvalpercentage na een periode van 5 en 10 jaar geringer dan 40%.

Totale overleving (OS): de OS varieerde van 31% tot 81% na een follow-up van 7,3 tot 120 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (RRM) en Transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM): er werden lage waarden gerapporteerd, wat een bevestiging is van de veiligheid van de voorbereidende behandeling met thiotepa direct voorafgaand aan allogene HPCT bij volwassen patiënten met hematologische ziekten.

Pediatrie patiënten

Autologe HPCT

Vaste tumoren

Engraftment: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa werd engraftment bereikt.

Ziektevrije overleving (DFS): na een follow-up van 36 tot 57 maanden varieerde de DFS van 46% tot 70% in de gerapporteerde studies. In aanmerking nemende dat alle patiënten werden behandeld voor vaste tumoren met een hoog risico, bevestigden de DFS-resultaten dat voorbereidende behandelingen met thiotepa direct voorafgaand aan autologe HPCT effectief zijn voor de behandeling van pediatrie patiënten met een vaste tumor.

Terugval: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa werd geconstateerd dat het terugvalpercentage bij 12 tot 57 maanden varieerde van 33% tot 57%. In aanmerking nemend dat alle patiënten leden aan een recidiverende vaste tumor of een vaste tumor met een slechte prognose, ondersteunen deze resultaten de werkzaamheid van voorbereidende behandelingen op basis van thiotepa.

Totale overleving (OS): de OS varieerde van 17% tot 84% na een follow-up variërend van 12,3 tot 99,6 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (RRM) en Transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM): de gerapporteerde RRM-waarden varieerden van 0% tot 26,7%. De TRM-waarden varieerden van 0% tot 18%, wat een bevestiging is van de veiligheid van de voorbereidende behandeling met thiotepa direct voorafgaand aan autologe HPCT bij pediatrie patiënten met een vaste tumor.

Allogene HPCT

Hematologische ziekten

Engraftment: bij alle beoordeelde voorbereidende behandelingen met thiotepa werd engraftment bereikt (96%-100%). Het hematologische herstel vond plaats binnen de verwachte tijd.

Ziektevrije overleving (DFS): Er zijn percentage/s gemeld van 40% tot 75% na een follow-up van meer dan 1 jaar. De DFS-resultaten bevestigen dat voorbereidende behandelingen met thiotepa direct voorafgaand aan allogene HPCT effectief zijn voor de behandeling van pediatrie patiënten met hematologische ziekten.

Terugval: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa varieerde het terugvalpercentage van 15% tot 44%. Deze gegevens ondersteunen de werkzaamheid van voorbereidende behandelingen op basis van thiotepa bij alle hematologische ziekten.

Totale overleving (OS): De OS varieerde van 50% tot 100% na een follow-up variërend van 9,4 tot 121 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (RRM) en Transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM): de RRM-waarden varieerden van 0% tot 2,5%. De TRM-waarden varieerden van 0% tot 30%, wat een bevestiging is van de veiligheid van de voorbereidende behandeling met thiotepa direct voorafgaand aan allogene HPCT bij pediatrie patiënten met hematologische ziekten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Thiotepa wordt onregelmatig opgenomen uit het maag-darmkanaal: in verband met instabiliteit in een zure omgeving wordt thiotepa niet oraal toegediend.

Distributie

Thiotepa is een zeer lipofiele verbinding. Na intraveneuze toediening kunnen plasmaconcentraties van de werkzame stof worden beschreven volgens een twee-compartimentenmodel met een snelle distributiefase. Het distributievolume van thiotepa is groot. Waarden variërend van 40,8 l/m² tot 75 l/m² zijn gemeten, wat de totale hoeveelheid lichaamsvocht benadert. Het schijnbare distributievolume van thiotepa lijkt los te staan van de toegediende dosis. De niet-eiwitgebonden fractie in het plasma is 70-90%; er is een geringe binding van thiotepa aan gammaglobuline en minimale albuminebinding (10-30%) gemeten.

Na intraveneuze toediening is de blootstelling van de cerebrospinale vloeistof (CSF) aan het middel bijna gelijk aan die van plasma; de gemiddelde verhouding tussen AUC in CSF en AUC in plasma is 0,93 voor thiotepa. De concentraties TEPA, de als eerste gerapporteerde actieve metaboliet van thiotepa, in CSF en in plasma overschrijden de concentraties van de moederverbinding.

Biotransformatie

Thiotepa ondergaat een snel en uitvoerig levermetabolisme en er werden binnen 1 uur na de infusie metabolieten in de urine gemeten. De metabolieten zijn actieve alkylerende middelen, maar de rol die ze spelen bij de antitumoractiviteit van thiotepa is nog onduidelijk. Thiotepa ondergaat oxidatieve ontzwaveling via het cytochroom P450 van de CYP2B- en CYP3A-iso-enzymfamilies naar de belangrijke actieve metaboliet TEPA (tri-ethyleenfosforamide). De totale hoeveelheid uitgescheiden thiotepa en de waargenomen metabolieten ervan zijn verantwoordelijk voor 54-100% van de totale alkylerende activiteit, wat wijst op de aanwezigheid van andere alkylerende metabolieten. Tijdens de omzetting van GSH-conjugaten in N-acetylcysteïneconjugaten worden GSH-, cysteïnylglycine- en cysteïneconjugaten gevormd. Deze metabolieten worden niet in urine aangetroffen en als ze worden gevormd, worden ze vermoedelijk uitgescheiden in de gal of als tussenmetabolieten die snel in thiotepa-mercapturaat worden omgezet.

Eliminatie

De totale klaring van thiotepa varieerde van 11,4 tot 23,2 l/uur/m². De eliminatiehalfwaardetijd varieerde van 1,5 tot 4,1 uur. De waargenomen metabolieten TEPA, monochloortepa en thiotepa- mercapturaat worden allemaal in de urine uitgescheiden. De uitscheiding van thiotepa en TEPA in de urine is bijna voltooid na respectievelijk 6 en 8 uur. Het gemiddelde urinair herstel van thiotepa en de metabolieten ervan is 0,5% voor het ongewijzigde geneesmiddel en monochloortepa, en 11% voor TEPA en thiotepa-mercaptaan.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is geen duidelijk bewijs voor saturatie van metabole klaringsmechanismen bij hoge doses thiotepa.

Bijzondere patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van een hoge dosis thiotepa bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar blijkt niet te verschillen van die bij kinderen die 75 mg/m² of volwassenen die een vergelijkbare dosis krijgen toegediend.

Nierstoornis

De effecten van nierstoornissen op de eliminatie van thiotepa zijn niet onderzocht.

Leverstoornis

De effecten van leverstoornissen op het metabolisme en de eliminatie van thiotepa zijn niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen conventionele onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij acute en herhaalde dosering uitgevoerd.

Thiotepa bleek *in vitro* en *in vivo* genotoxisch te zijn en carcinogeen bij muizen en ratten.

Thiotepa bleek de vruchtbaarheid en de spermatogenese bij mannelijke muizen en de werking van de eierstokken bij vrouwelijke muizen te verminderen. Het middel was teratogeen bij muizen en ratten en veroorzaakte foetale sterfte bij konijnen. Deze effecten werden waargenomen bij geringere doses dan de doses die mensen kregen toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Thiotepa medac is instabiel in zure omstandigheden.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons

18 maanden

Na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie is aangetoond gedurende 8 uur, indien bewaard bij 2°C-8°C.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur, indien bewaard bij

2°C-8°C en gedurende 4 uur, indien bewaard bij 25°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product meteen na verdunning te worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijden en condities tot aan het gebruik bij de gebruiker; als de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities, zouden deze tijden en omstandigheden normaal gesproken niet langer of slechter mogen zijn dan hiervoor genoemd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende flacons

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Na reconstitutie en verdunning

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Thiotepa medac 15 mg

15 mg thiotepa in heldere kleurloze glazen (type I-glas) injectieflacon van 2 ml van neutraal borosilicaatglas met een (bromobutyl)rubberen stop.

Thiotepa medac 100 mg

100 mg thiotepa in kleurloze glazen (type I-glas) injectieflacon van 10 ml van neutraal borosilicaatglas met een (bromobutyl)rubberen stop.

Verpakkingsformaat: 1 flacon per verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van Thiotepa medac

Werk volgens de specifieke procedures voor het verwerken en verwijderen van geneesmiddelen tegen kanker. Werk bij alle handelingen waarbij het middel wordt overgebracht strikt aseptisch, bij voorkeur met behulp van afzuiging met een verticale laminaire luchtstroom.

Net als andere cytotoxische samenstellingen moeten Thiotepa medac-oplossingen voorzichtig worden verwerkt en bereid om onbedoeld contact met de huid of slijmvliezen te voorkomen. Er kunnen topische reacties door onbedoelde blootstelling aan thiotepa optreden. Daarom wordt aangeraden handschoenen te dragen tijdens het klaarmaken van de oplossing voor infusie. Als de thiotepa-oplossing onbedoeld in contact met de huid komt, moet de huid onmiddellijk grondig worden gewassen met water en zeep. Als thiotepa per ongeluk in contact komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig met water worden gespoeld.

Reconstitutie

Thiotepa medac 15 mg

Thiotepa medac moet worden gereconstitueerd met 1,5 ml steriel water voor injecties.

Zuig met een injectiespuit voorzien van een naald aseptisch 1,5 ml steriel water voor injecties op.

Thiotepa medac 100 mg

Thiotepa medac moet worden gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties.

Zuig met een injectiespuit voorzien van een naald aseptisch 10 ml steriel water voor injecties op.

Injecteer de inhoud van de spuit door de rubberen stop in de injectieflacon.

Verwijder de injectiespuit en de naald en meng handmatig door de flacon herhaaldelijk om te keren. Er mag uitsluitend een kleurloze oplossing zonder vaste deeltjes worden gebruikt. Gereconstitueerde oplossingen kunnen af en toe opalescentie vertonen; dergelijke oplossingen kunnen nog steeds worden toegediend.

Verdere verdunning in de infuuszak

De gereconstitueerde oplossing is hypotonisch en moet voorafgaand aan toediening verder worden verdund met 500 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml als de dosis hoger is dan 500 mg) of met een toepasselijk volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) om een uiteindelijke Thiotepa medac-concentratie tussen 0,5 en 1 mg/ml te verkrijgen.

Toediening

Thiotepa medac infusieoplossing dient voorafgaand aan de toediening visueel te worden gecontroleerd op vaste deeltjes. Oplossingen die neerslag bevatten, moeten worden weggegooid. Vóór en na iedere infusie moet de katheterslang worden gespoeld met ongeveer 5 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%). De infusieoplossing moet worden toegediend met behulp van een infuusset voorzien van een infuusfilter van 0,2 µm. Het filteren verandert niets aan de werkingskracht van de oplossing.

Verwijderen

Thiotepa medac is uitsluitend bedoeld voor enkelvoudig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Thiotepa medac 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: RVG 127841

Thiotepa medac 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: RVG 127843

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.6: datum 18 januari 2024