

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ  
ТІОТЕПА-ВІСТА, порошок для концентрату для розчину для інфузій  
(thiotepa)**

**VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання.**

**Показання:**

*У складі комплексної терапії, у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами:*

**- як підготовча терапія при гематологічних захворюваннях у дорослих та дітей перед аlogenною та аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), з або без загального опромінення всього організму;**

Рак молочної залози є найпоширенішим раковим захворюванням серед жінок у всьому світі. За даними Національного канцер-реєстру, кількість випадків раку молочної залози в Україні у 2016 р. склало 14 533, у тому числі 127 випадків - у чоловіків, захворюваність 40,2 %. Загальна кількість померлих у 2016 році склала 5 895, смертність 16,3.

Захворюваність на хронічний мієлолейкоз складає від 10 до 15 випадків/10<sup>6</sup> / рік (коригований за віком показник) без будь-яких значних географічних або етнічних відмінностей [1]. Середній вік встановлення діагнозу коливається від 60 до 65 років в Європі, але значно нижчий в країнах, де населення молодше. Поширеність хронічного мієлолейкозу неухильно зростає у зв'язку з дуже суттєвим подовженням виживаності, досягнутої таргетною терапією [2].

Захворюваність раком голови та шиї у всьому світі становить приблизно 500 000 випадків на рік, за цим показником він займає 5-е місце серед всіх злякисних новоутворень у світі. Найчастіше спостерігається плоскоклітинний рак слизової оболонки порожнини рота, рото- і носоглотки, гортані та гортаноглотки, додаткових пазух і середнього вуха. За даними Національного канцер-реєстру, у 2016 р. виявлено 4394 нових випадків раку голови та шиї, при цьому зареєстровано 3228 випадків смерті.

Щороку у світі пухлини легені діагностуються у 1,2 млн осіб і більше 1 млн хворих помирає від раку легенів. В Україні в структурі онкологічної захворюваності у чоловіків рак легені займає 1-е місце, складаючи 37,8 на 100 тис. За даними Національного канцер-реєстру у 2016 році кількість хворих на рак трахеї, бронхів і легені склала 12 829 особи, у тому числі 10 213 чоловіків, при цьому зареєстровано 10 033 випадків смерті.

**Джерела:**

[1]. M. Vaccarani, S. Pileri, J.-L. Steegmann, et al. *Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii72–vii77, 2012.*

[2]. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. *BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood. 2011; 118: 1208-1215.*

**Показання:**

*У складі комплексної терапії, у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами:*

**- для лікування солідних пухлин у дорослих та дітей у комплексі з високими дозами хіміотерапевтичних препаратів, що підтримуються трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин.**

Злякисні пухлини дитячого віку становлять біля 2 % від усіх злякисних новоутворень. Але серед причин смерті у дітей вони стоять на одному з перших місць [1], й у розвинених країнах смертність у цій віковій групі від онкологічних захворювань займає 2-ге місце після нещасних випадків і сягає 10 % [2]. У дітей солідні пухлини, за даними різних авторів [1, 3], становлять від 10 до 40 % від усіх злякисних новоутворень, а пік захворюваності припадає на перші 4 роки життя [1].

На даний час аденокарцинома шлунку (рак шлунку) посідає 4-е місце серед онкологічних патологій за поширеністю, уступаючи пухлинам легені, молочної залози та товстої кишки. За даними Національного канцер-регістру у 2016 році кількість хворих на рак шлунку склала 8 034 особи, при цьому зареєстровано 6 006 випадків смерті.

**Джерело:**

[1] Афанасьев Б.В., Балдуева И.А., Белогурова М.Б. и др. (2002) *Детская онкология. Руководство для врачей. Под ред. М.Б. Белогуровой. СПб.: Спец. Лит.: 351.*

[2] Ланцовский Ф. (2005) *Детская гематология и онкология (Пер. с англ. С.Шершаков). М.: Лори: 764.*

[3] *Pediatric Bone and Soft Tissue Sarcomas. (2006) Alberto Pappo (Ed.); Berlin Heidelberg: Springer-Verlag: 255.*

## **VI.2.2. Резюме результатів лікування.**

**Показання:**

*У складі комплексної терапії, у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами:*

**- як підготовча терапія при гематологічних захворюваннях у дорослих та дітей перед алогенною та аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), з або без загального опромінення всього організму;**

Проаналізовано 13 досліджень, в яких прийняло участь 226 пацієнтів, які отримували тіотепа. В результаті, 75,9 % пацієнтів, досягли повної ремісії в лікуванні, а у 61,7 % пацієнтів, зафіксовано виживання без прогресування захворювань, протягом 125 місяців. Однак протягом дослідження було зафіксовано побічні реакції, а саме - у 25,5 % спостерігався рецидив захворювань, у 24,6 % – симптоми інфекції, а у 13,2 % – нейротоксичність, що в загальній популяції є хорошим відсотком безпечності тіотепа [1].

**Джерела:**

[1] *Madzouka B Kokolo, Dean Fergusson, Joseph O'Neill, Jason Tay, Alan T Tinmouth, Douglas Stewart, Chris Bredeson, «Effectiveness and safety of thiotepa as conditioning treatment prior to stem cell transplant in patients with central nervous system lymphoma», 2014.*

**Показання:**

*У складі комплексної терапії, у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами:*

**- для лікування солідних пухлин у дорослих та дітей у комплексі з високими дозами хіміотерапевтичних препаратів, що підтримуються трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин.**

У одному дослідженні, оцінювали безпеку та ефективність лікування тіотепою, перед алогенною трансплантацією стовбурових клітин у 310 дорослих пацієнтів, медіана спостереження 37 місяців. Після лікування пацієнтів, трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин провели від гаплоідентичних донорів 35 %, споріднених донорів 27 %, неспоріднених донорів 20 %, з пуповинної крові 18 %. За результатами безпечності застосування лікарського засобу: мукозит виник у 46,8 % пацієнтів. Згідно результатів дослідження смертність через 3 роки становила 38,4 %, а частота рецидивів через 3 роки становила від 20,2 до 40,6 %. Ці дані свідчать про те, що терапія на основі тіотепа є достатньо ефективною та безпечною.

**Джерела:**

[1] *S Eder, M Labopin, J Finke, D Bunjes, A Olivieri, «Safety and efficacy of thiotepa-based conditioning for allogeneic transplantation in AML: a survey from the ALWP of the EBMT», Bone Marrow Transplantation volume 52, pages238–244 (2017).*

## **VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування**

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ ТІОТЕПА-ВІСТА, порошок для концентрату для розчину для інфузій:

- Застосування у період вагітності або годування груддю.
- Застосування пацієнтам похилого віку.
- Застосування пацієнтам з тяжкими порушенням функції нирок.
- Застосування пацієнтам з тяжкими порушенням функції печінки.
- Застосування пацієнтам з тяжкими порушенням серцевої діяльності.
- Застосування пацієнтам з тяжкими порушенням функції легень.
- Застосування пацієнтам з попереднім опроміненням головного мозку або краніоспінальним опроміненням.
- Застосування пацієнтам різних етнічних/расових груп.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

#### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

##### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Міелосупресія.</i>	При застосуванні лікарського засобу тіотепа навіть у рекомендованих дозах можливе виникнення глибокої міелосупресії, що виникає у всіх пацієнтів. Може розвинутися тяжка гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія або будь-яка їх комбінація.	Під час лікування та до досягнення одужання необхідно проводити контроль загального аналізу крові, включаючи диференціальний аналіз лейкоцитів та тромбоцитів. Підтримку тромбоцитів і еритроцитів, а також використання факторів росту, таких як фактор стимуляції колонії гранулоцитів, слід застосовувати за медичними показаннями. Під час лікування тіотепом та після трансплантації протягом щонайменше 30 днів рекомендується щоденний контроль кількості лейкоцитів та тромбоцитів.
<i>Реакції гіперчутливості.</i>	В окремих хворих, можливі прояви таких побічних реакцій, що, принаймні, можливо, пов'язані з лікуванням тіотепом, а саме тяжкі токсичні шкірні реакції, включаючи випадки синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу.	Якщо виникають ознаки реакцій гіперчутливості, слід припинити терапію та призначити відповідне лікування.
<i>Інфекції.</i>	У період нейтропенії, що з'являється протягом застосування лікарського засобу можливе виникнення інфекцій.	У цих випадках слід розглянути профілактичне або емпіричне застосування протиінфекційних засобів (антибактеріальних, протигрибкових, противірусних)
<i>Вторинні</i>	Пацієнтам необхідно пояснити	Якщо виникають ознаки

<i>злоякісні пухлини.</i>	можливий, підвищений ризик виникнення вторинних злоякісних пухлин при застосуванні тіотепи.	вторинних злоякісних пухлин, слід припинити терапію препаратом та призначити відповідне лікування.
<i>Хвороба трансплантат проти хазяїна.</i>	Завдяки своїм високим мієлоаблятивним характеристикам, тіотепа посилює імуносупресію та мієлоабляцію реципієнта, таким чином посилюючи приживлення; і це компенсує втрату ефектів хвороби «трансплантат проти хазяїна», пов'язаних з ефектами «трансплантат проти лейкоїї».	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта та клінічні показники крові та статус кісткового мозку.
<i>Мукозит.</i>	Протягом проведення курсу терапії лікарським засобом можливе виникнення запалення слизових оболонок, та як комплекс синдром - мукозит.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта та стан слизових оболонок. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.
<i>Сплутаність свідомості, марення, галюцинації.</i>	Протягом проведення курсу терапії лікарським засобом можливе виникнення симптомів порушення з боку психіки та нервової системи, наприклад - сплутаність свідомості, марення, галюцинації.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.
<i>Венооклюзійна хвороба печінки.</i>	Пацієнти, які отримували попередню променеви терапію, більшу або рівну трьом циклам хімотерапії, або попередню трансплантацію стовбурових клітин, можуть мати підвищений ризик розвитку венооклюзійної хвороби печінки.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.
<i>Печінкова недостатність у дітей.</i>	Протягом проведення курсу терапії у дітей, лікарським засобом можливе виникнення симптомів порушення з боку печінки, наприклад – печінкова недостатність.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта-дитини. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.
<i>Легенева токсичність.</i>	Тіотепа може спричинити легеневу токсичність, яка може бути як додаткова проблема до наявних ефектів інших цитотоксичних засобів (бусульфан, флударабін та циклофосфамід).	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.
<i>Розлади нервової системи.</i>	Протягом проведення курсу терапії лікарським засобом можливе виникнення симптомів порушення з боку психіки та нервової системи, наприклад - головний біль, розмитість зору, енцефалопатія, судоми, парестезії,	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.

	внутрішньочерепна аневризма, екстрапірамідні розлади, когнітивні розлади.	
<i>Серцева недостатність.</i>	Протягом проведення курсу терапії лікарським засобом можливе виникнення симптомів порушення з боку серця.	Пацієнтам із захворюваннями серця в анамнезі застосовувати тіотепу слід з обережністю, рекомендовано регулярно контролювати функцію серця протягом всього періоду лікування.
<i>Ниркова недостатність.</i>	Хоча вплив самої ниркової недостатності на виведення тіотепи не оцінювався, але протягом кількох курсів лікування у пацієнтів зафіксовано випадки виникнення ниркової недостатності.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.
<i>Емболія, крововилив.</i>	Протягом проведення курсу терапії лікарським засобом зафіксовано випадки виникнення симптомів емболії, крововиливів.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.
<i>Безпліддя.</i>	Як більшість алкілюючих агентів, тіотепа може погіршити чоловічу або жіночу фертильність.	Пацієнти-чоловіки повинні здійснити кріоконсервацію сперми до початку терапії та не повинні мати дитину під час лікування та протягом року після припинення лікування.

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)</b>
<i>Легенева артеріальна гіпертензія.</i>	Тіотепа може спричинити легеневу токсичність, яка може бути як додаткова проблема до наявних ефектів інших цитотоксичних засобів (бусульфан, флударабін та циклофосфамід).
<i>Токсичні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.</i>	Протягом курсу лікування препаратом, або при першому введенні, можливі випадки виникнення реакцій з боку шкіри та підшкірної клітковини, таких як тяжкі токсичні шкірні реакції, включаючи випадки синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу.
<i>Лейкоенцефалопатія.</i>	Спостерігалися випадки лейкоенцефалопатії після лікування тіотепою у дорослих та педіатричних пацієнтів, які раніше отримували багаторазову хіміотерапію, включаючи метотрексат та променеву терапію. Деякі випадки мали летальний результат

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Застосування у період вагітності	Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування, а перед початком терапії

<p>або годування груддю.</p>	<p>необхідно провести тест на вагітність. Пацієнти-чоловіки не повинні зачинати дитину під час лікування та протягом року після припинення лікування. Даних щодо застосування тіотепи під час вагітності немає. У доклінічних дослідженнях було показано, що тіотепа, як більшість алкілюючих агентів, спричиняє ембріональну летальність та тератогенність. Тіотепа протипоказана під час періоду вагітності. Невідомо, чи виділяється тіотепа у грудне молоко. через її фармакологічні властивості та потенційну токсичність для новонароджених, годування груддю протипоказане під час лікування тіотепою.</p>
<p>Застосування пацієнтам похилого віку.</p>	<p>Застосування тіотепи пацієнтам літнього віку спеціально не досліджувалося. Коригування дози не вважалося необхідним.</p>
<p>Застосування пацієнтам з тяжкими порушенням функції нирок.</p>	<p>Лікарський засіб рекомендовано застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями нирок в анамнезі та проводити періодичний контроль функції нирок під час терапії тіотепою. Дослідження у пацієнтів з нирковою недостатністю не проводилися. Оскільки тіотепа та її метаболіти погано виводяться із сечею, зміна дози не потрібна пацієнтам із легкою або помірною нирковою недостатністю. Проте рекомендується дотримуватися обережності під час застосування лікарського засобу.</p>
<p>Застосування пацієнтам з тяжкими порушенням функції печінки.</p>	<p>Застосування тіотепи не досліджувалося у пацієнтів з печінковою недостатністю. Оскільки тіотепа метаболізується головним чином у печінці, слід бути обережними при застосуванні лікарського засобу пацієнтам із наявними порушеннями функції печінки, особливо у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю. При лікуванні таких пацієнтів рекомендується регулярний контроль сироваткових трансаміназ, лужної фосфатази та білірубіну після трансплантації для раннього виявлення гепатотоксичності. Пацієнти, які отримували попередню променеви терапію, більшу або рівну трьом циклам хіміотерапії, або попередню трансплантацію стовбурових клітин, можуть мати підвищений ризик розвитку венооклюзійної хвороби печінки.</p>
<p>Застосування пацієнтам з тяжкими порушенням серцевої діяльності.</p>	<p>Пацієнтам із захворюваннями серця в анамнезі застосовувати тіотепу слід з обережністю, рекомендовано регулярно контролювати функцію серця протягом всього періоду лікування.</p>
<p>Застосування пацієнтам з тяжкими порушенням функції легень.</p>	<p>Тіотепа може спричинити легеневу токсичність, яка може бути як додаткова проблема до наявних ефектів інших цитотоксичних засобів.</p>
<p>Застосування пацієнтам з попереднім опроміненням головного мозку або краніоспінальним опроміненням.</p>	<p>Попереднє опромінення мозку або краніоспінального опромінення може сприяти серйозним токсичним реакціям (наприклад, енцефалопатії).</p>

Застосування пацієнтам різних етнічних/расових груп.	Оскільки на сьогоднішній день, згідно наявних даних, вищенаведений ризик до кінця не досліджено.
--	--

#### **VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

#### **VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

Не застосовано.

#### **VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
		–	Перший ПУР, змін не було.