

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr THIOTÉPA POUR INJECTION, BP

Poudre lyophilisée pour solution pour perfusion après reconstitution et dilution

15 mg ou 100 mg, intraveineux

BP

Agents antinéoplasiquescode

ATC : L01AC01

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP, indiqué :

- en association avec d'autres produits de chimiothérapie dans le cadre d'un régime de consolidation de chimiothérapie à haute dose (CTHD), préalable à une greffe de cellules souches autologues (GCSA) pour des patients adultes atteints d'un lymphome du système nerveux central (SNC)

et a reçu une autorisation de mise sur le marché avec conditions. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation. Pour de plus amples renseignements sur le THIOTÉPA POUR INJECTION, BP, veuillez consulter le site Web Avis de conformité avec conditions - produits pharmaceutiques de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>. Veuillez noter que des essais visant à vérifier les bénéfices cliniques de l'ingrédient médicamenteux du THIOTÉPA POUR INJECTION, BP Sont en cours par le fabricant du produit de référence canadien.

Hikma Canada Limited
5995 Avebury Road, Suite 804
Mississauga, ON, Canada L5R 3P9

Date d'approbation initiale :
14 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 256254

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a fourni l'accès à ce produit sous réserve de conditions. Veuillez noter que le fabricant du produit de référence canadien effectuera des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les Bénéfices anticipés de l'ingrédient médicamenteux de ce produit (thiotépa) dans un délai convenu.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N'est pas applicable.

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|----------|
| RÉCENTS CHANGEMENTS D'ÉTIQUETTES MAJEURES..... | 2 |
| TABLEAU DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 5 |
| 1 INDICATIONS | 5 |
| 1.1 Enfants | 5 |
| 1.2 Personnes âgées | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 5 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » | 6 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 7 |
| 4.1 Considérations posologiques | 7 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique..... | 7 |
| 4.3 Reconstitution..... | 9 |
| 4.4 Administration | 10 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 5 | SURDOSAGE | 10 |
| 6 | FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 10 |
| 7 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 11 |
| 7.1 | Populations particulières | 16 |
| 7.1.1 | Femmes enceintes | 16 |
| 7.1.2 | Allaitement..... | 17 |
| 7.1.3 | Enfants | 17 |
| 7.1.4 | Personnes âgées | 17 |
| 8 | EFFETS INDÉSIRABLES..... | 18 |
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables..... | 18 |
| 8.2 | Effets indésirables observées dans les essais cliniques | 18 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 22 |
| 9.1 | Interactions médicamenteuses graves | 22 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 22 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 22 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 25 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 25 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire | 25 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 25 |
| 10.1 | Mode d'action | 25 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 25 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 25 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 27 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 27 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES..... | | 29 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES | 29 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 30 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude..... | 30 |
| 14.2 | Résultats d'étude | 33 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 36 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 37 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 17 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT, À L'APPUI..... | 37 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 42 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP (thiotépa pour injection), indiqué :

- *en association avec d'autres produits de chimiothérapie dans le cadre d'un régime de consolidation de chimiothérapie à haute dose (CTHD), préalable à une greffe de cellules souches autologues (GCSA) pour des patients adultes atteints d'un lymphome du système nerveux central (SNC)*

et bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant THIOTÉPA POUR INJECTION, BP, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>. Veuillez noter que des essais visant à vérifier les bénéfices cliniques de l'ingrédient médicamenteux du THIOTÉPA POUR INJECTION, BP sont en cours par le fabricant du produit de référence canadien.

L'administration de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP doit être supervisée par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation d'une CTHD suivie d'une GCS.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Les données cliniques sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de thiotépa pour solution injectable à haute dose dans le cadre d'un régime de CTHD chez des patients gériatriques (> 65 ans) atteints d'un lymphome du SNC. Des précautions doivent être prises en ce qui concerne ces patients.

2 CONTRE-INDICATIONS

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie de produit.
- En cas de grossesse ou d'allaitement (voir la rubrique [« MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

- Avec une utilisation concomitante de vaccins à base de virus et bactéries vivants incluant le vaccin contre la fièvre jaune (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) »).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »

Mises en garde et précautions importantes

L'administration de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP ne doit être effectuée que sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de chimiothérapie à haute dose (CTHD) et de greffe de cellules souches (GCS).

- Myélosuppression profonde (anémie, neutropénie et thrombocytopenie), y compris des cas réfractaires et ayant connu une issue fatale (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#) »).
- Possibilité de cardiotoxicité. La fonction cardiaque doit être surveillée régulièrement et des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de maladies cardiaques (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) »).
- Hépatotoxicité. La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement et des précautions doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) » et « **Patients présentant une insuffisance hépatique** »).
- Les patients qui ont reçu au préalable une radiothérapie, supérieure ou égale à trois cycles de chimiothérapie, ou une GCS peuvent présenter un risque accru de maladie hépatique veino-occlusive (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) », « **Patients présentant une insuffisance hépatique** », « **Patients présentant une insuffisance rénale** » et « **Populations particulières** »).
- Une toxicité pulmonaire, y compris des cas mortels, peut se produire et il peut y avoir des effets additifs produits par d'autres agents cytotoxiques. (busulfan, fludarabine et cyclophosphamide) (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire et Interactions médicamenteuses](#) »).
- La neurotoxicité peut être plus prononcée chez les patients ayant déjà subi une irradiation cérébrale ou crânio-spinale. (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#) »).
- Toxicité rénale (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) »).
- Le THIOTÉPA POUR INJECTION, BP peut avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes](#) »).

- Interactions médicamenteuses importantes (voir la rubrique « [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) »).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'administration de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP doit être effectuée sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement des régimes de chimiothérapie à haute dose (CTHD) préalables à une greffe de cellules souches (GCS).

La posologie pour les patients obèses basée sur le poids corporel total peut donner lieu à une exposition au thioTEPA/TEPA supérieure à celle prévue. Il pourrait être envisagé d'utiliser le poids corporel ajusté aux fins du calcul de la surface corporelle. Les patients obèses doivent être surveillés attentivement pour détecter tout signe de toxicité.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP dans le cadre de régimes de CTHD varie de 185 mg/m²/jour à 370 mg/m²/jour administrée par voie intraveineuse, en une ou deux perfusions quotidiennes, pendant 2 à 3 jours consécutifs avant une GCSA. Ne pas dépasser la dose cumulée maximale totale de 750 mg/m² pendant la durée du régime de CTHD.

Tableau 1 - Régimes de chimiothérapie à haute dose avec administration de Thiotépa pour injection utilisés chez des patients atteints d'un lymphome du SNC.

| Référence | Jours d'administration de Thiotépa pour injection | Régime de CTHD | Dose de Thiotépa pour injection | |
|---------------------|---|------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| | | | Dose quotidienne totale | Dose cumulée |
| Cheng 2003 | Jours -8 à -7 | TT/Bu/Cy | 300 mg/m ² | 600 mg/m ² |
| Sierra del Rio 2011 | Jours -9 à -7 | TT/Bu/Cy | 250 mg/m ² | 750 mg/m ² |
| Illerhaus 2008 | Jours -5 à -4 | TT/BCNU | 185 mg/m ² | 370 mg/m ² |
| Alimohamed 2012 | Jours -8 et -7 | TT/Bu/Cy | 300 mg/m ² | 600 mg/m ² |
| Illerhaus 2006 | Jours -5 à -4 | TT/BCNU | 185 mg/m ² | 370 mg/m ² |
| Montemurro 2007 | Jours -4 à -3 | TT/Bu | 185 mg/m ² | 370 mg/m ² |
| Omuro 2015 | Jours -9 à -7 | TT/Bu/Cy | 250 mg/m ² | 750 mg/m ² |
| Bojic 2015 | Jours -5 à -4 | TT/BCNU/R ^b | 185 mg/m ² | 370 mg/m ² |
| Soussain 1996 | Jours -9 à -7 | TT/Bu/Cy | 250 mg/m ² | 750 mg/m ² |
| Soussain 2001 | Jours -9 à -7 | TT/Bu/Cy | 250 mg/m ² | 750 mg/m ² |
| Soussain 2008 | Jours -9 à -7 | TT/Bu/Cy | 250 mg/m ² | 750 mg/m ² |

| | | | | |
|---------------|---------------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| Soussain 2012 | Jours -9 à -7 | TT/Bu/Cy | 250 mg/m ² | 750 mg/m ² |
| Cote 2012 | Jours -9 à -7 | TT/Bu/Cy | 250 mg/m ² | 750 mg/m ² |
| Chen 2015 | Jours -9 à -7 | TT/Bu/Cy/R | 250 mg/m ² | 750 mg/m ² |
| Lee 2015 | Jours -4 à -3 | TT/Bu | 185 mg/m ² | 370 mg/m ² |
| Oh 2016 | Jours -8 à -7 | TT/Bu/Cy | 300 mg/m ² | 600 mg/m ² |
| | Jours -6 à -5 | TT/Bu/Mel/R | 250 mg/m ² | 500 mg/m ² |
| Korfel 2013 | Jours -4 à -3 | TT/BCNU/VP16 | 370 mg/m ² | 740 mg/m ² |
| Welch 2015 | Jours -9 à -7 | TT/Bu/Cy | 250mg/m ² | 750 mg/m ² |

^a Perfusion de cellules sanguines souches autologues le jour 0 ; ^b Trois patients ont, en plus, reçu du Rituximab ; TT : Thiotépa pour injection ; Bu : Busulfan ; Cy : Cyclophosphamide ; BCNU : Carmustine ; VP-16 : Etoposide ; R : Rituximab ; Mel : Melphalan.

Les doses recommandées de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP ne sont destinées qu'à faire partie d'un régime de HDCT suivi d'une GCS.

Populations particulières :

- **Patients présentant une insuffisance rénale :** La sécurité et l'efficacité de Thiotépa pour injection à haute dose n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune étude pharmacocinétique dédiée n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Des précautions doivent être prises lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale qui devront faire l'objet d'une surveillance pour une détection des signes de toxicité.
- **Patients présentant une insuffisance hépatique :** La sécurité et l'efficacité de Thiotépa pour injection à haute dose n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Thiotépa pour injection est principalement métabolisé par le foie et le risque d'une exposition accrue pour des patients présentant une insuffisance hépatique est inconnu. Des précautions doivent être prises lors du traitement de patients présentant une insuffisance hépatique qui devront faire l'objet d'une surveillance pour une détection des signes de toxicité.
- **Obésité :** Il pourrait être envisagé d'utiliser un poids corporel ajusté aux fins du calcul de la SC. (voir la rubrique «**Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers**»)
- **Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données cliniques sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de Thiotépa pour injection à haute dose dans le cadre d'un régime de CTHD chez des patients gériatriques atteints d'un lymphome

- du SNC. Des précautions doivent être prises en ce qui concerne ces patients.
- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Reconstitution des flacons

Reconstituer avec de l'eau stérile pour préparations injectables comme suit :

Tableau 2 – Reconstitution

| Volume du flacon | Volume d'eau stérile nécessaire par flacon | Volume disponible approximatif | Concentration nominale par mL |
|------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|
| 15 mg | 1,5 ml | 1,5 ml | 10 mg/ml |
| 100 mg | 10 ml | 10 ml | 10 mg/ml |

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP doit être reconstitué avec eau stérile pour préparations injectables.

En utilisant une seringue munie d'une aiguille, prélever aseptiquement de l'eau stérile pour préparations injectables (voir le tableau ci-dessus). Injecter le contenu de la seringue dans le flacon à travers le bouchon en caoutchouc.

Retirer la seringue et l'aiguille et mélanger manuellement par retournements répétés.

N'utiliser que des solutions claires incolores, sans aucune particule en suspension. Des solutions reconstituées peuvent occasionnellement être opalescentes ; ces solutions peuvent tout de même être administrées.

Dilution supplémentaire dans le sac de perfusion non-PVC.

La solution reconstituée est hypotonique et doit être diluée de plus avant administration dans 500 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables (1000ml si la dose dépasse 500 mg) ou dans un volume approprié de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration finale de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP comprise entre 0,5 et 1 mg/ml.

Toutes les étapes de dilution et de recombinaison doivent être réalisées dans un matériau sans PVC.

Avant et après chaque perfusion, la ligne de perfusion et le cathéter à demeure doivent être rincés avec environ 5 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables.

La solution à perfuser doit être administrée aux patients en utilisant une ligne de perfusion équipée d'un filtre intégré de 0,2 µm (filtre avec membrane en polyéthersulfone B. Braun).

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Reconstitution.

4.4 Administration

Comme pour tous les produits médicamenteux administrés par voie parentérale, les adjuvants intraveineux doivent être inspectés visuellement pour en contrôler la clarté, l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur et de fuite avant leur administration.

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP doit être administré par un professionnel de santé compétent, par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 à 4 heures via un cathéter veineux central. La solution à perfuser doit être administrée en utilisant une ligne de perfusion équipée d'un filtre intégré de 0,2 µm.

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est exclusivement à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

5 SURDOSAGE

Le principal effet toxique de Thiotépa pour solution injectable est une myélosuppression profonde et une pancytopénie, mais une toxicité cutanée, gastro-intestinale, hépatique, rénale, cardiaque, pulmonaire et du système nerveux central peut survenir (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) »). Il n'y a pas d'antidote spécifique connu pour le surdosage de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Le traitement du surdosage consisterait au traitement approprié de toute infection, myélosuppression ou autre toxicité simultanée, une surveillance attentive de l'état hématologique et mise en place de mesures de soutien vigoureuses, comme indiqué médicalement, pour soutenir le patient pendant toute période de toxicité qui pourrait survenir.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|--|---|--|
| Intraveineuse, aprèsreconstitution et dilution | Poudre lyophilisée pour solution pour perfusion après reconstitution et dilution 15 mg, 100 mg | THIOTÉPA POUR INJECTION, BP ne contient aucun excipient. |

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP 15 mg et 100 mg

Flacon en verre incolore de type I avec bouchon, contenant 15 mg ou 100 mg de thiotépa

pour injection. Les flacons sont recouverts d'un sceau amovible en aluminium bleu foncé et bouchés avec des bouchons en bromobutyle. Le bouchon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel. Boîte de 1flacon.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter ENCADRÉ « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) » de la section 3.

Généralités

Une utilisation prophylactique ou empirique d'agents anti-infectieux (antibactériens, antifongiques, antiviraux) doit être envisagée pour la prévention et la prise en charge d'infections pendant la période de neutropénie.

Une mucosite de grade 3-4 survient chez la plupart des patients recevant un traitement de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection. La prise en charge de la mucosite implique souvent une alimentation parentérale totale.

L'administration de vaccins vivants atténués (y compris de vaccins contre la fièvre jaune) doit être évitée tant que les effets immunosuppresseurs n'ont pas été corrigés (voir la rubrique « CONTRE-INDICATIONS »).

L'utilisation concomitante de phénytoïne et de fosphénytoïne doit être évitée (voir la rubrique « [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) »).

Le THIOTÉPA POUR INJECTION, BP ne doit pas être administré simultanément avec le cyclophosphamide, lorsque les deux médicaments figurent dans le même régime de chimiothérapie à haute dose (CTHD).

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP doit être donné après la fin de toute perfusion de cyclophosphamide (voir la rubrique « [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) »).

Pendant l'utilisation concomitante de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP et d'inhibiteurs du cytochrome CYP2B6 ou CYP3A4, Les patients doivent être surveillés attentivement (voir la rubrique « [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) »).

L'évaluation de la sécurité de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP à haute dose dans le cadre d'un régime de chimiothérapie à haute dose (CTHD) est dérivée de la littérature publiée où des patients, y compris ceux atteints de lymphome du SNC, ont été traités.

Par voie de conséquence, les informations sur sa sécurité se limitent aux informations sélectionnées pour être incluses dans les rapports publiés. THIOTÉPA POUR INJECTION, BP à haute dose étant administré en association avec d'autres agents de chimiothérapie, il n'est pas toujours possible d'attribuer, ni d'exclure, un lien de causalité avec certains effets indésirables. Les sections suivantes décrivent les effets indésirables rapportés avec

l'utilisation de régimes de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

Cancérogénèse et mutagenèse

Au cours des études pré-cliniques, Thiotépa pour injection s'est avéré mutagène et carcinogène. Une malignité secondaire liée au traitement, notamment un syndrome myélodysplastique et une leucémie aiguë non-lymphoblastique, a été rapportée avec l'utilisation de Thiotépa pour injection (voir la rubrique « [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) »).

Cardiovasculaire

Des effets cardiaques indésirables, tels qu'une arythmie (notamment tachycardie et fibrillation auriculaire), une insuffisance cardiaque congestive, une cardiomyopathie et une myocardite, ont été rapportés. Parmi les troubles vasculaires observés, une hypertension, un lymphœdème et une embolie sont inclus. Un anévrisme cérébral a également été signalé.

Les patients présentant un dysfonctionnement des organes ont généralement été exclus des essais cliniques. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque. Une cardiotoxicité grave, y compris des cas ayant connu une issue fatale, a été rapportée chez des patients présentant une fraction d'éjection réduite avant une greffe de cellules souches. La fonction cardiaque doit être surveillée régulièrement chez les patients sous THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des cas de convulsion, d'hallucination, de délire, de vertige, de céphalée et de troubles de la vision ont été signalés chez des patients traités avec Thiotépa pour injection. Les patients souffrant de ces symptômes doivent faire preuve de prudence en cas de conduite ou d'utilisation de machines.

Oreille/nez/gorge

Des cas d'ototoxicité (y compris des troubles de l'audition et des acouphènes) ont été signalés chez des patients traités par des régimes de HDCT contenant du thiotépa pour injection.

Endocrinien/métabolisme

Des cas d'anorexie, de perte de poids et de déshydratation ont été signalés chez des patients atteints d'un lymphome du SNC et traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection. Une hyponatrémie liée au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) a été rapportée. Une diminution de l'appétit, une hyperglycémie et un hypopituitarisme ont été signalés.

Gastro-intestinal

Une toxicité gastro-intestinale, y compris de graves nausées, vomissements et diarrhées, survient très fréquemment chez les patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection. Les autres manifestations gastro-intestinales signalées incluent : stomatite de grade 3, colites, pancréatite, typhlite, entérocolite chronique (y compris colite à *Clostridium difficile*), œsophagite, dyspepsie, douleurs abdominales, constipation, perforation gastro-intestinale et iléus.

Une mucosite de grade 3-4 survient chez la plupart des patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection. La prise en charge de la mucosite nécessite souvent une alimentation parentérale totale.

Génito-urinaire

Des cas de cystite hémorragique, dysurie, oligurie, cystite et hématurie ont été signalés. L'administration de protecteurs vésicaux doit être envisagée. Les patients doivent être correctement hydratés afin de réduire les risques de toxicité génito-urinaire.

Hématologique

La conséquence du traitement sous Thiotépa pour injection à haute dose est une myélosuppression profonde, apparaissant chez tous les patients. La durée moyenne de récupération des plaquettes signalée était de 8 à 18 jours et la durée moyenne de récupération des neutrophiles de 7,5 à 11 jours. Une thrombocytopénie persistante de grade 3-4 ainsi qu'une neutropénie fébrile sévère ont été rapportées. La thrombocytopénie réfractaire a été associée à une hémorragie fatale. Une microangiopathie thrombotique a également été signalée.

Il est indispensable d'effectuer fréquemment des numérations sanguines complètes, notamment des numérations différentielles des globules blancs et des numérations des plaquettes, pendant le traitement et jusqu'à la guérison. Des numérations quotidiennes des globules blancs et des plaquettes sont recommandées pendant le traitement sous THIOTÉPA POUR INJECTION, BP et après la greffe pendant au moins 30 jours (voir la rubrique « **Surveillance et essais de laboratoire** »).

Infections

Une augmentation de la sensibilité aux infections et aux sepsis a fréquemment été signalée. De graves infections (sepsis, choc septique, fièvre et frissons) peuvent survenir après une GCSA. Une utilisation prophylactique ou empirique d'anti-infectieux (antibactériens, antifongiques, antiviraux) est recommandée pour la prévention et la prise en charge d'infections pendant la période de neutropénie.

Hémorragie

Des cas d'épistaxis et d'hémorragies cérébrales (y compris des décès) possiblement secondaires à une thrombocytopénie ont été rapportés.

Thrombose

Des cas d'embolie pulmonaire, y compris des cas mortels, ont été signalés.

Hépatique/biliaire/pancréatique

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est hépatotoxique. Une augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines, des gamma-glutamyltransférases, de la bilirubine et de l'amylase a été signalée chez les patients sous Thiotépa pour injection. Des cas de maladie veino-occlusive hépatique, d'hépatomégalie, d'ictère et de pancréatite ont également été rapportés. Les patients qui ont reçu au préalable une radiothérapie, supérieure ou égale à trois cycles de chimiothérapie ou une GCS peuvent présenter un risque accru de maladie veino-occlusive hépatique (voir la rubrique « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »).

Immunitaire

Des affections du système immunitaire dues aux effets myélosuppresseurs profonds de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP à haute dose surviennent chez les patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection. Les vaccins à virus vivant (y compris les vaccins contre la fièvre jaune) ne doivent pas être administrés à des patients immunodéprimés.

Une immunosuppression grave a provoqué des infections graves, parfois fatales (voir la rubrique « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#) »). Une utilisation prophylactique ou empirique d'anti-infectieux (antibactériens, antifongiques, antiviraux) doit être envisagée pour la prévention et la gestion d'infections pendant la période de neutropénie. Des infections latentes peuvent être réactivées. La réactivation du cytomégalovirus (CMV) s'est produite dans des régimes de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection. Il est recommandé de procéder au suivi et au traitement préventif des patients ayant une sérologie positive au CMV. Des réactions aiguës et chroniques du greffon contre l'hôte ont été rapportées, y compris des cas ayant connu une issue fatale. Des cas de hypersensibilité ont été observés. Le syndrome de prise de greffe survient fréquemment.

Surveillance et tests de laboratoire

Hématologique

Il est indispensable d'effectuer fréquemment des numérations sanguines complètes, incluant des formules leucocytaires et des numérations des plaquettes, pendant le traitement et jusqu'à la guérison. Il convient de recourir à la transfusion de plaquettes et de globules rouges, ainsi qu'à l'utilisation de facteurs de croissance tels que le G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor), si elles sont médicalement indiquées. Des numérations quotidiennes des globules blancs et des plaquettes sont recommandées pendant le traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP et après la greffe pendant au moins 30 jours.

Chimie clinique

Il convient de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique (notamment des ALT, AST, phosphatases alcalines, de la bilirubine totale et des GGT) et de l'amylase à la suite d'une GCSA. Une surveillance attentive de la fonction hépatique doit être réalisée chez les patients présentant tout degré d'insuffisance hépatique.

Il convient de procéder à une évaluation périodique de la fonction rénale (créatinine et eGFR), des électrolytes (par exemple, sodium, potassium, phosphate), du magnésium et du calcium.

Une analyse d'urine doit être réalisée régulièrement pour évaluer l'hématurie.

Surveillance cardiaque

La fonction cardiaque doit être surveillée régulièrement chez les patients sous THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Musculo-squelettique

Des cas de dorsalgie, de myalgie et d'arthralgie ont été rapportés.

Neurologique et psychiatrique

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est un agent alkylant lipophile qui traverse la barrière hémato-encéphalique et atteint des concentrations dans le liquide cébrospinal équivalentes aux concentrations dans le plasma. Une neurotoxicité grave peut survenir chez des patients sous THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. Cette neurotoxicité peut être plus grave chez les patients ayant reçu au préalable une irradiation cérébrale ou craniospinale. Des cas de leuco-encéphalopathie, y compris des cas ayant connu une issue fatale, ont été observés. D'autres manifestations neuropsychiatriques liées à l'utilisation de Thiotépa pour injection incluent : trouble cognitif, baisse de la mémoire, état de confusion, délire ou modification de l'état mental, agitation, hallucination, nervosité, trouble extrapyramidal, convulsion, vertige, céphalée, vision trouble, encéphalopathie et paresthésie.

Ophtalmologique

Des cas de conjonctivite et de cataracte ont été observés chez des patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

Patients présentant une insuffisance rénale

Des précautions doivent être prises lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale qui devront faire l'objet d'une surveillance pour une détection des signes de toxicité.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent être traités avec prudence et une surveillance régulière des transaminases sériques, des phosphatases alcalines et de la

bilirubine est recommandée pour détecter rapidement les signes de toxicité.

Rénal

Des cas d'insuffisance rénale, d'augmentation des niveaux de créatinine et d'urée ont été signalés.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Des études pré-cliniques de toxicité révèlent que Thiotépa pour injection interfère avec la spermatogenèse chez les souris mâles et la fonction ovarienne chez les souris femelles (voir la rubrique « TOXICOLOGIE NON CLINIQUE »). L'azoospermie et l'aménorrhée surviennent avec l'utilisation de Thiotépa pour injection et Thiotépa pour injection provoque couramment l'infertilité chez les patients et les patientes. Des stratégies de préservation de la fertilité doivent être abordées avec les patients et les patientes en âge de procréer.

- **Risque tératogène**

Dans les essais pré-cliniques, Thiotépa pour injection s'est révélé tératogène et entraînant la létalité fœtale (voir la rubrique « [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) »). THIOTÉPA POUR INJECTION, BP ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse (voir la rubrique « [CONTRE-INDICATIONS](#) »). Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement si la patiente ou la partenaire est en âge de procréer.

Une hémorragie vaginale et des symptômes de ménopause ont été signalés.

Respiratoire

Une toxicité pulmonaire survient chez les patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection. Des cas de syndrome de pneumonie idiopathique, d'œdème pulmonaire, de toux et de pneumonite ont été rapportés. Une détresse respiratoire aiguë fatale a également été signalée.

Peau

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est excrété par la peau. La toxicité cutanée signalée avec l'utilisation de thiotépa pour injection se manifeste notamment par des éruptions cutanées (surtout au niveau des aisselles, de l'aîne et des coudes), un prurit, de l'urticaire, un psoriasis érythrodermique, une alopécie, des troubles de la pigmentation, le syndrome de Stevens-Johnson (y compris des cas ayant connu une issue fatale) ainsi qu'une nécrolyse épidermique toxique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est contre-indiqué au cours de la grossesse. Aucune

étude n'a été effectuée chez les femmes enceintes sous THIOTEPA POUR INJECTION, BP. En raison de son mode d'action, THIOTEPA POUR INJECTION, BP peut avoir des effets nocifs sur le fœtus, y compris une tératogénicité et une létalité fœtale (voir la rubrique « [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) »). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Un test de grossesse confirmant un résultat négatif doit être réalisé avant de commencer le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent être averties d'éviter de tomber enceinte pendant le traitement sous THIOTEPA POUR INJECTION, BP. En cas de grossesse de la patiente pendant un traitement sous THIOTEPA POUR INJECTION, BP, cette dernière devra être informée des risques potentiels présentés pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si Thiotépa pour injection est excrété dans le lait maternel. En raison de ses propriétés pharmacologiques et de sa toxicité potentielle pour les nouveau-nés/nourrissons allaités, l'allaitement est donc contre-indiqué pendant le traitement par THIOTEPA POUR INJECTION, BP.

7.1.3 Enfants

Pédiatrie (<18 ans) : Le lymphome du SNC ne survient généralement pas chez des patients pédiatriques. La sécurité et l'efficacité de Thiotépa pour injection à haute dose dans le cadre d'un régime de CTHD n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques atteints d'un lymphome du SNC.

Des cas de leuco-encéphalopathie ont été observés chez des adultes et des patients pédiatriques traités par Thiotépa pour injection et ayant des antécédents de chimiothérapies multiples, incluant notamment le méthotrexate et la radiothérapie. Certains cas ont connu une issue fatale.

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été constatés faisant suite à un traitement sous Thiotépa pour injection chez des patients pédiatriques. Tous ces cas ont connu une issue fatale.

Des cas d'hypothyroïdisme, parésie, d'arrêt cardiaque, d'hémorragie pulmonaire, d'arrêt respiratoire et de retard de croissance ont été observés parmi les patients pédiatriques auxquels Thiotépa pour injection a été administré à haute dose.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : Les données cliniques sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de Thiotépa pour injection à haute dose dans le cadre d'un régime de CTHD chez des patients gériatriques atteints d'un lymphome du SNC. Des précautions doivent être prises en ce qui concerne ces patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents signalés dans les études cliniques chez les patients atteints du lymphome du SNC et traités dans le cadre d'une chimiothérapie à haute dose (CTHD) avec administration de Thiotépa pour injection étaient les suivants : myélosuppression, infections, diarrhée, nausée, vomissements, stomatite, œdème, mucosite, neurotoxicité, éruptions cutanées et alopecie.

Les effets indésirables graves comprenaient : thrombocytopénie, neutropénie, pancytopenie, neutropénie fébrile, thrombocytopenie réfractaire, hémorragie, embolie pulmonaire, pneumonie, sepsis, leuco-encéphalopathie, microangiopathie, convulsions, symptômes extrapyramidaux, délire, mucosite, maladie veino-occlusive, réaction gastro-intestinale du greffon contre l'hôte, typhlite, pancréatite, cystite hémorragique, insuffisance rénale aiguë et syndrome de Stevens-Johnson.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les effets indésirables se manifestant pendant le traitement signalés en relation avec l'utilisation de Thiotépa pour injection à haute dose dans le cadre d'un régime de chimiothérapie à haute dose (CTHD) préalable à une greffe de cellules souches autologues (GCSA) sont issus de la documentation publiée décrivant le traitement de patients atteints de lymphome du SNC. Par voie de conséquence, les informations sur la sécurité se limitent aux informations sélectionnées pour être incluses dans les rapports publiés. Les effets indésirables énumérés dans le tableau ci-après n'ont pas été regroupés ni répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA en raison de différences significatives de signalement dans les publications.

Tableau 4 - Effets indésirables liés au traitement, rapportés chez des patients ayant reçu un diagnostic récent de LPSNC et traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Référence | N ^a | Effets indésirables modérés ou de grade 1-2 (n) | Effets indésirables graves ou de grade 3-4 (n) | Effets indésirables de grade 5 (n) |
|------------------|----------------|---|--|------------------------------------|
| Alimohamed, 2012 | 21 | Stomatite (fréquente) Nausée (fréquente) Éruptions cutanées (fréquentes) Œdème périphérique (fréquent) | Typhlite (1) Diarrhée/ Auto GvHD (2) Délire (1) Fibrillation auriculaire (1) Insuffisance cardiaque(1) | Pneumonie (3) Sepsis (3) |

| | | | | |
|------------------|----|--|--|--|
| Illerhaus 2006 | 23 | Mucosite (6) | Neutropénie (23) Thrombocytopénie (23) Fièvre neutropénique (12) Pneumonie fongique (1) | N.R. |
| Montemurro, 2007 | 16 | N.R. | Colite (1) Mucosite (3) Pneumonie (1) Convulsions (1) Symptômes extrapyramidaux (1) Infections (2) | Sepsis (2) Pneumonie (3) Neurotoxicité (2) |
| Omuro, 2015 | 26 | N.R. | Neutropénie fébrile (11) Infections (6) Éruptions cutanées (2) Encéphalopathie (1) Déshydratation (1) Insuffisance cardiaque (1) Perte de poids (1) Nausée (1) Diarrhée (1) Mucosite (1) | Syndrome de Stevens-Johnson (1) Choc septique (1) Entérocolite chronique (1) |
| Bojic, 2015 | 5 | Nausée (3) Vomissements (3) Mucosite (1) Diarrhée (2) Infections (4) | Diarrhée (1) | N.R. |

^a : Nombre de patients participant traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.
N.R. : Non rapporté

Tableau 5 - Effets indésirables liés au traitement, rapportés chez des patients atteints deLPSNC réfractaires ou en rechute et traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Référence | N ^a | Effets indésirables modérés ou de grade 1-2 (n) | Effets indésirables graves ou de grade 3-4 (n) | Effets indésirables de grade 5 (n) |
|----------------|----------------|---|---|---|
| Soussain, 1996 | 5 | Infection – CMV et virus de l'hépatite B (1) | Vomissements (1) Alopécie (4) | N.R. |
| Soussain, 2001 | 20 | Infection (15) | Neutropénie (20) Thrombocytopénie (20) Infection (4) Maladie veino-occlusive (1) Encéphalopathie (2) Leuco-encéphalopathie (3) | Hémorragie (1) Leuco-encéphalopathie (2) |
| Soussain, 2008 | 27 | Leuco-encéphalopathie (2) | Leuco-encéphalopathie (3) | Neurotoxicité (1) |

| | | | | |
|----------------|-----------------|--|--|--|
| Soussain, 2012 | 32 ^b | | Pancréatite (1) Insuffisance rénale aigüe (1) Cystite hémorragique (1) | Syndrome de détresse respiratoire aigüe (1) Insuffisance multi-organes (1) Embolie pulmonaire (1) Sepsis (2) Neurotoxicité (4) |
|----------------|-----------------|--|--|--|

^a : Nombre de patients participant traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

^b : Études rétrospectives menées sur 79 patients, dont 47 issus de Soussain 2001 et Soussain 2008. Les données présentées ici nese rapportent qu'aux 32 patients restants.

N.R. : Non rapporté

Tableau 6 - Effets indésirables liés au traitement, rapportés chez des patients atteints deLSSNC traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Référence | N ^a | Effets indésirables modérés ou de grade 1-2 (n) | Effets indésirables graves ou de grade 3-4 (n) | Effets indésirables de grade 5 (n) |
|--------------|----------------|---|--|------------------------------------|
| Lee, 2015 | 12 | | Maladie veino-occlusive (1) Fièvre neutropénique (2) | |
| Oh, 2016 | 23 | Mucosite (23) Nausée (23) Vomissements (23) Diarrhée (23) Éruptions cutanées (23) | Neutropénie fébrile (5) Bactériémie (3) Choc septique (1) Thrombocytopénie réfractaire (2) | Choc septique (2) |
| Korfel, 2013 | 24 | N.R. | Anémie (10) Leucopénie (24) Thrombocytopénie (24) Infection (11) Stomatite (7) Nausée (2) Vomissements (2) Diarrhée (3) | N.R. |

^a : Nombre de patients participant traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

N.R. : Non rapporté

Tableau 7 - Effets indésirables liés au traitement, rapportés chez des patients ayant reçu un diagnostic récent de LPSNC, ou en rechute, et traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Référence | N ^a | Effets indésirables modérés ou de grade 1-2 (n) | Effets indésirables graves ou de grade 3-4 (n) | Effets indésirables de grade 5 (n) |
|-----------|----------------|---|--|------------------------------------|
|-----------|----------------|---|--|------------------------------------|

| | | | | |
|-------------|----|-----------------------------------|---|-------------------|
| Cheng, 2003 | 7* | Mucosite (7) Herpès zoster (1) | Neutropénie fébrile (6) Cystite hémorragique (1) Diarrhée (1) Cholestase (1) | Choc septique (1) |
|-------------|----|-----------------------------------|---|-------------------|

^a : Nombre de patients participant traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

* : 1 patient atteint de LPSNC en rechute et 6 diagnostics récents de LPSNC.

Tableau 8 - Effets indésirables liés au traitement, rapportés chez des patients atteints de LPSNC et de LSSNC, traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Référence | N ^a | Effets indésirables modérés ou de grade 1-2 (n) | Effets indésirables graves ou de grade 3-4 (n) | Effets indésirables de grade 5 (n) |
|-------------|-----------------|---|---|---|
| Welch, 2015 | 15 ^b | N.R. | Neutropénie fébrile (5) Diarrhée (3) Mucosite (1) Péricardite (1) Colite (1) Anorexie (1) Épuisement (2) | N.R. |
| Chen, 2015 | 29 ^c | Mucosite (commune) Diarrhée (commune) | Neutropénie (29) Thrombocytopénie (29) Infection bactérienne (9) Infection fongique (1) Réactivation du CMV (1) Délire (1) Aspiration (1) Microangiopathie thrombotique (1) Attaques (1) Syndrome de prise de greffe (6) | Détérioration cognitive (1) |
| Côté, 2012 | 32 ^d | Cystite (3) | Infection bactérienne (7) Infection fongique (2) Mucosite (23) Syndrome de prise de greffe (1) | Infection bactérienne (1) Accident vasculaire cérébral (1) |

| Référence | N ^a | Effets indésirables modérés ou de grade 1-2 (n) | Effets indésirables graves ou de grade 3-4 (n) | Effets indésirables de grade 5 (n) |
|-----------|----------------|---|---|------------------------------------|
| | | | Insuffisance cardiaque congestive (1) Délire (7) Ataxie (1) Dysphagie (1) Faiblesse (1) | |

^a: Nombre de patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

^b: 7 patients atteints de LPSNC en rechute et 8 patients atteints de LSSNC en rechute.

^c: 18 patients atteints de LPSNC et 11 patients atteints de LSSNC.

^d: 16 patients atteints de LPSNC et 16 patients atteints de LSSNC.

N.R. : Non rapporté

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Vaccins vivants atténués à virus ou à bactéries, y compris le vaccin contre la fièvre jaune (voir la rubrique « 9.4 Interactions médicament-médicament »)
- Phénytoïne (voir la rubrique « 9.4 Interactions médicament-médicament »)
- Cyclophosphamide et autres agents myélosuppresseurs ou myélotoxiques, notamment melphalan, busulfan, fludarabine, tréosulfan, etc. (voir la rubrique « 9.4 Interactions médicament-médicament »)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le thiotépa semble être métabolisé via les cytochromes CYP2B6 et CYP3A4 *in vitro* pour former le tépa.

Le thiotépa est un inhibiteur majeur du CYP2B6 *in vitro* et peut donc potentiellement faire augmenter les concentrations plasmatiques de substances métabolisées via le CYP2B6. Le CYP2B6 catalyse la conversion métabolique du cyclophosphamide vers sa forme active, le 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP).

Les résultats et les effets connexes sont examinés plus en détail dans le tableau 9 ci-dessous.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été

identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 9 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Nom propre | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|---|-----|---|---|
| Vaccins vivants atténués (y compris le vaccin contre la fièvre jaune) | T | Risque de maladie systémique, pouvant être fatale. Ce risque est augmenté chez les sujets qui sont déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. | La co-administration doit être évitée. Un vaccin bactérien ou à virus inactivé doit être utilisé à la place. |
| Phénytoïne | T | Risque d'exacerbation de convulsions en raison de la diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne due au médicament cytotoxique. Risque de toxicité accrue ou perte d'efficacité du thiotépa car la phénytoïne est un inducteur connu du CYP3A <i>in vitro</i> . | Utilisation concomitante non recommandée. |
| Ciclosporine, tacrolimus | T | Immunosuppression excessive. Risque de lymphoprolifération. | Des précautions doivent être prises en cas de co-administration ; les patients doivent être étroitement surveillés. |
| Succinylcholine | T | Les agents chimiothérapeutiques alkylants, y compris le thiotépa, inhibent la pseudocholinestérase plasmatique de 35 % à 70 %. L'action de la succinylcholine peut être prolongée de 5 à 15 minutes. | Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de relaxants musculaires dépolarisants après avoir administré du thiotépa à haute dose. Une surveillance est recommandée afin de détecter une détresse respiratoire profonde et prolongée et un affaiblissement musculaire en cas d'utilisation concomitante de ces médicaments. |

| | | | |
|---|---|--|---|
| Cyclophosphamide (et autres agents myélosuppresseurs / myélotoxiques, par ex. melphalan, busulfan, fludarabine, tréosulfan) | T | L'utilisation concomitante de thiotépa et d'autres agents myélosuppresseurs ou myélotoxiques peut augmenter le risque de réactions hématologiques indésirables et la toxicité pulmonaire, du fait du chevauchement des profils de toxicité de ces médicaments. | Le thiotépa ne doit pas être administré simultanément avec le cyclophosphamide, lorsque les deux médicaments figurent dans le même traitement de conditionnement. THIOTÉPA POUR INJECTION, BP doit être donné après la fin de toute perfusion de cyclophosphamide. |
| Anticoagulants par voie orale | T | La chimiothérapie anticancéreuse peut affecter l'efficacité et la sécurité des anticoagulants par voie orale, administrés de façon concomitante. | Des précautions doivent être prises en cas de co-administration et les patients doivent être étroitement surveillés par la suite. La fréquence de surveillance du Rapport International Normalisé (RIN) doit être accrue. |
| CYP3A4 et CYP2B6 inducteurs | T | Une co-administration d'inducteurs du CYP2B6 et du CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du thiotépa et une augmentation potentielle des concentrations plasmatiques du métabolite actif triéthylènéphosphoramide (tépa). | Si une co-administration d'inducteurs du CYP2B6 et du CYP3A4 est inévitable, un suivi étroit des patients est requis. |
| CYP3A4 et CYP2B6 inhibiteurs | T | Une co-administration d'inhibiteurs du CYP2B6 et du CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du thiotépa et une diminution potentielle des concentrations plasmatiques du métabolite actif triéthylènéphosphoramide (tépa). | Si une co-administration d'inhibiteurs du CYP2B6 et du CYP3A4 est inévitable, un suivi étroit des patients est requis. |
| CYP2B6 substrats | T | Co-administration de thiotépa du CYP2B6 substrats (cyclophosphamide) peut donc conduire à une diminution des concentrations de 4-OHCP actif. | En cas d'utilisation concomitante avec le cyclophosphamide, veuillez vous référer au commentaire clinique ci-dessus. |

Légende : É = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbe médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le thiotépa est un agent cytotoxique polyfonctionnel lié du point de vue chimique et pharmacologique à la moutarde à l'azote. On pense que l'action radiomimétique du thiotépa s'exerce par libération de radicaux éthylène-imines, qui perturbent les liaisons de l'ADN, par exemple par alkylation de la guanine en N-7, rompant la liaison entre la base purine et le sucre et libérant de la guanine alkylée.

10.2 Pharmacodynamie

La principale action pharmacodynamique de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP consiste à endommager l'ADN et la structure cellulaire des cellules malignes. Lorsqu'il est utilisé dans la gamme posologique traditionnelle, la toxicité limitant la dose de thiotépa est la myélosuppression. Une greffe de cellules souches autologues (GCSA) permet l'utilisation de thiotépa à des doses supérieures à la posologie traditionnelle et, lorsqu'il est utilisé en association avec des agents cytotoxiques sans résistance croisée, le traitement doit produire une amélioration de la cytoréduction et idéalement l'éradication de la maladie. Les métabolites actifs du thiotépa ont des effets alkylants mais leur rôle clinique est méconnu.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Le THIOTÉPA POUR INJECTION, BP doit être administré par voie intraveineuse. L'absorption du thiotépa dans le tractus gastro-intestinal est peu fiable : une instabilité en milieu acide empêche l'administration du thiotépa par voie orale.

Distribution :

Le thiotépa est un composé hautement lipophile. Après une administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques du principe actif suivent un modèle à deux compartiments avec une phase de distribution rapide. Le volume de distribution du thiotépa est important et il a été rapporté qu'il varie entre 40,8 l/m² et 75 l/m². Le volume apparent de distribution du thiotépa semble indépendant de la dose administrée. La

fraction non liée aux protéines présentes dans le plasma est de 70 à 90 % ; une liaison insignifiante du thiotépa à des gamma-globulines et une liaison minimale à l'albumine (10 à 30 %) ont été rapportées.

Après administration intraveineuse de thiotépa à des doses non-myéloblastiques chez les enfants atteints de malignités réfractaires, l'exposition au médicament dans le liquide cébrospinal (LCR) est pratiquement équivalente à celle du produit présent dans le plasma ; le rapport moyen entre les ASC dans le LCR et le plasma pour le thiotépa est de 0,92 et 0,99 pour le triéthylphosphoramidate (tépa), premier métabolite actif du thiotépa. Les concentrations du tépa dans le LCR et le plasma sont supérieures aux concentrations du composé parent.

Métabolisme :

Le thiotépa est soumis à un métabolisme hépatique rapide et intense et des métabolites ont pu être détectés dans les urines 1 heure après la perfusion. Le thiotépa subit une désulfuration oxydative via les familles d'isoenzymes des cytochromes P450, CYP2B et CYP3A pour former son métabolite principal et actif, le TEPA et également en association avec du glutathion pour former le thiotépa-mercapturate. La quantité totale excrétée de thiotépa et de ses métabolites identifiés représente 54 à 100 % de la totalité de l'activité alkylante, ce qui indique la présence d'autres métabolites alkylants.

Élimination :

La clairance totale du thiotépa se situait entre 11,4 et 23,2 l/h/m². La demi-vie d'élimination du thiotépa variait de 1,4 à 3,7 heures, la demi-vie d'élimination du tépa variait de 4,9 à 17,6 heures. Les métabolites TEPA identifiés, le monochlorotépa et le thiotépa-mercapturate, sont tous excrétés dans l'urine. La récupération urinaire moyenne du thiotépa et de ses métabolites est de 0,5 % pour le médicament inchangé et le monochlorotépa, et de 11 % pour le TEPA et le thiotépa-mercapturate.

Le thiotépa a également été détecté dans la peau et la sueur des patients traités dans le cadre de régimes à haute dose mais le pourcentage d'excrétion cutanée de la dose totale administrée était inconnu.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** THIoTÉPA POUR INJECTION, BP n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques car le lymphome du SNC ne survient généralement pas dans cette population.
- **Personnes âgées :** Le métabolisme et l'élimination du thiotépa n'ont pas été évalués chez des patients âgés.
- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude pharmacocinétique dédiée n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le thiotépa étant principalement métabolisé par le foie, l'exposition au thiotépa pourrait être accrue chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale** : Aucune étude pharmacocinétique dédiée n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale. L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination des métabolites alkylants du thiotépa. Une insuffisance rénale pourrait accroître l'exposition à ces métabolites.
- **Obésité** : Le profil pharmacocinétique de Thiotépa pour injection à haute dose n'a pas été établi chez des patients obèses. Une exposition accrue au thioTEPA/TEPA a été rapportée pour les patients obèses dont la posologie a été établie d'après la surface corporelle (SC) calculée en utilisant le poids corporel total. Il pourrait être envisagé d'utiliser un poids corporel ajusté aux fins du calcul de la SC.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP 15 mg et 100 mg

Flacon non ouvert

À conserver et à transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C) à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Après reconstitution

La durée de stabilité chimique et physique démontrée à l'utilisation pour le médicament reconstitué est de 8 heures entre 2°C et 8°C.

Après dilution

La durée de stabilité chimique et physique démontrée à l'utilisation pour le médicament dilué est de 24 heures entre 2°C et 8°C et de 4 heures lorsque stocké à 25°C. THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est exclusivement à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. Dans le cas contraire, l'utilisateur doit veiller aux durées et aux conditions de conservation en cours d'utilisation jusqu'au moment de son emploi ; normalement la conservation ne doit pas dépasser la durée mentionnée ci-dessus une fois que le produit a été dilué dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Il convient d'envisager l'application de méthodes adéquates de manipulation et de mise au rebut des anticancéreux (voir 12 [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Des procédures concernant la manipulation et l'élimination correctes des médicaments anticancéreux doivent être appliquées. Toutes les procédures de transfert nécessitent le respect strict des techniques aseptiques, de préférence sous

une hotte de sécurité à flux laminaire vertical.

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est cytotoxique, carcinogène, mutagène et tératogène. Les femmes enceintes ou allaitantes du personnel médical doivent être exclues des procédures de reconstitution et d'administration de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. Des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation. Ne pas avaler, inhaler et éviter tout contact avec la peau et les yeux. Des réactions cutanées peuvent se produire en cas d'exposition accidentelle. Il est recommandé de porter des gants et des vêtements de protection pour éviter tout contact accidentel avec la peau. En cas de contact de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et soigneusement la peau avec de l'eau et du savon ou rincer abondamment les muqueuses à l'eau et consulter un médecin.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

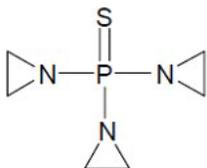
Nom propre : Thiotépa

Nom chimique : N,N',N''-triéthylèthiophosphoramide
Aziridine,1,1',1''-
phosphinothioylidynetris Tris(1-
aziridiny) phosphine sulfide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆H₁₂N₃PS, 189.23

g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche cristalline.
Instable en milieu acide.
Solubilité dans l'eau : 19 g/100 ml (25°C)
Solubilité dans d'autres solvants : 1:2 dans l'éthanol ; 1:2
dans le chloroforme ; 1:~4 dans l'éther

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Les données cliniques en appui à l'utilisation de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP dans le cadre de régimes de chimiothérapie à haute dose (CTHD) préalables à une greffe de cellules souches autologues (GCSA) pour un traitement de consolidation de patients adultes atteints d'un lymphome du SNC sont issues de 18 essais cliniques ouverts publiés, dont 7 consistaient en des analyses rétrospectives. La plupart de ces études n'étaient pas comparatives; 7 d'entre elles incluaient un groupe de référence composé de patients considérés comme inéligibles au CTHD préalable à une GCSA. Les patients ont reçu des doses comprises entre 185 mg/m²/jour et 370 mg/m²/jour en une ou deux perfusions quotidiennes administrées par voie intraveineuse pendant 2 à 3 jours consécutifs avant une GCSA, sans dépasser la dose maximale cumulée totale de 750 mg/m².

Un total de 303 patients adultes atteints d'un lymphome du SNC ont reçu un traitement de consolidation consistant en une CTHD avec administration de Thiotépa pour injection, préalable à une GCSA. Tous les patients étaient immunocompétents. Les lymphomes du SNC étaient principalement des types de lymphomes à cellules B, situés dans le parenchyme cérébral, les méninges, la moelle épinière et/ou l'œil/les yeux.

Tableau 10 – Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques réalisées chez des patients adultes atteints d'un lymphome du SNC, traités avec un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection

| Publications | Patients exposés au Thiotépa ^a / tous les patients (N/N) | Âge moyen (années) (Gamme) | Personnes âgées ^a (> 65 ans) N (%) | Genre ^a Homme N (%) Femme N (%) | Indice de performance ^a N | Chimiosensibilité ^a Oui N (%) Non N (%) | Irradiation craniospinale préalable ^a N |
|-----------------------------------|---|----------------------------|---|--|--|--|---|
| Diagnostic Récent de LPSNC | | | | | | | |
| Illerhaus 2008 | 11/13 | 53.0 (38.0-67.0) | (27.3) | 5 (45.5) 6 (54.5) | KPS 30% : 1 KPS 70% : 2 KPS 80% : 1 KPS 90% : 6 KPS 100% : 1 | 8 (72.7) 3 (27.3) | 0 |

| | | | | | | | |
|---------------------------|-------|---------------------|----------|--------------------------|--|-------------------------|-----|
| Alimohamed 2012 | 21/21 | 56.0 (34.0-69.0) | 3 (14.3) | 12 (57.1) 9 (42.9) | ECOG PS 1 : 4 ECOG PS 2 : 8 ECOG PS 3 : 6 ECOG PS 4 : 3 | 18 (85.7) 3 (14.3) | 0 |
| Illerhaus 2006 | 23/30 | 54.0 (27.0-64.0) | n.s. | 25* (83.3) 5* (16.7) | Médian KPS : 70% (gamme 30% – 100%)* | 23 (100) 0 (0.0) | 0 |
| Montemurro 2007 | 16/23 | 54.5 (18.0-69.0) | 3 (18.8) | 8 (50.0) 8 (50.0) | KPS 30% : 1 KPS 40% : 2 KPS 60% : 2 KPS 70% : 4 KPS 80% : 3 KPS 90% : 2 KPS 100% : 2 | 14 (87.5) 2 (12.5) | 0 |
| Omuro 2015 | 26/32 | 57.0 (23.0-67.0) | n.s. | 17* (53.1) 15* (46.9) | Médian KPS : 80 (40-100) | 25 (96.2) 1(3.8) | 0 |
| Bojic 2015 | 5/5 | 42.0 (33.0-48.0) | n.s. | 2 (40.0) 3 (60.0) | n.s. | 5 (100.0) 0 (0.0) | 0 |
| Cote 2012 | 16/16 | 49.5 (26.0-67.0) | n.s. | 5 (31.3) 11 (68.7) | ECOG PS <2 : 16 ECOG PS ≥2 : 0 | 15 (93.8) 1 (6.2) | 2 |
| Réfractaires LPSNC | | | | | | | |
| Soussain 1996 | 5/11 | 57.0 (45.0-88.0) | n.s. | 1(20.0) 4 (80.0) | n.s. | 0 (0.0) 5 (100.0) | 2 |
| Soussain 2001 | 20/22 | 53.0 (27.0-64.0) | n.s. | 10 (50.0) 10 (50.0) | n.s. | 17 (85.0) 3 (15.0) | 10 |
| Soussain 2008 | 27/43 | 52.0 (23.0-65.0) | n.s. | 22* (51.2) 21* (48.8) | ECOG PS < 2 : 30 ECOG PS ≥2 : 12 ECOG PS n.a. : 1 | 156 (55.5) 12 (44.5) | 14* |
| Cheng 2003 | 1 | 41.0 | n.s. | 1 (100.0) 0 (0.0) | KPS 50% = 1 | 1 (100.0) 0 (0.0) | 0 |
| Sierra del Rio 2011 | 13/22 | 57.0 (22.0-65.0) | n.s. | 9 (69.2) 4 (30.8) | ECOG PS 0 : 3 ECOG PS 1 : 8 ECOG PS 2 : 2 | 11 (84.6) 2 (15.4) | 0 |

| | | | | | | | |
|--------------|-------|---------------------|------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------|---|
| Chen 2015 | 18/18 | 54.0 (24.0-69.0) | n.s. | 7 (38.9) 11 (61.1) | n.s. | 18 (100.0) 0 (0.0) | 0 |
| Welch 2015 | 7/8 | 53.0 (35.0-61.0) | n.s. | 3 (42.9) 4 (57.1) | Médian KPS : 80% (80% – 100%) | 7 (100.0) 0 (0.0) | 3 |
| LSSNC | | | | | | | |
| Cote 2012 | 16/16 | 45.0 (21.0-67.0) | n.s. | 10 (62.5) 6 (37.5) | ECOG PS <2 : 16 ECOG PS ≥2 : 0 | 15 (93.8) 1 (6.3) | 1 |
| Lee 2015 | 12/31 | 54.5 (24.0-63.0) | n.s. | 5 (41.7) 7 (58.3) | ECOG PS <2 : 12 ECOG PS ≥2 : 0 | 11 (91.7) 1 (8.3) | 2 |
| Oh 2016 | 23/23 | 62.0 (20.0-66.0) | n.s. | 11 (47.8) 12 (52.2) | ECOG PS 2 – 4 : 15 | 22 (95.7) 1 (4.3) | 3 |
| Chen 2015 | 11/12 | 63.0 (53.0-74.0) | n.s. | 6 (50.0) 6 (50.0) | n.s. | 11 (91.7) 0 (0.0) | 2 |
| Korfel 2013 | 24/30 | 58.0 (29.0-65.0) | n.s. | 15* (50.0) 15* (50.0) | ECOG PS 0-1 : 18 ECOG PS 2 : 12 | 21 (87.5) 3 (12.5) | 0 |
| Welch 2015 | 8/9 | 47.5 (29.0-64.0) | n.s. | 4 5 (62.5) 4 3 (37.5) | Médian KPS : 90% (60% – 90%)* | 8 (100.0) 0 (0.0) | 1 |

^a des patients traités par CTHD avec administration de Thiotépa pour injection

* données sur tous les patients participant

n.s. = Non Spécifié ; KPS: indice de performance de Karnofsky ; ECOG PS: indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group.

14.2 Résultats d'étude

Le taux de réponse était le principal critère d'efficacité pour évaluer le bénéfice des régimes de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection chez les patients atteints d'un lymphome du SNC. Des analyses de survie ont été réalisées pour la plupart des études. La survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) et la survie sans maladie (DFS) figurent aux Tableaux 9 à 13, si rapportées. En raison de différences de définition et de déclaration des critères d'efficacité entre les études, les résultats de l'étude n'ont pas été regroupés.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité chez des patients ayant reçu un diagnostic récent de LPSNC, traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Publications | Patients ^a N | Réponse avant CTHD-GCSA N (%) | Moyenne de la durée de suivi (gamme) | Données sur l'efficacité | | |
|-------------------------|----------------------------|--|--------------------------------------|--|---|---|
| | | | | TRG au CTHD-GCSAN (%) | DFS/PFS | OS |
| Illerhaus 2006 | 23 | CR : 10 (38.4) ^{fb} PR : 14 (54) ^{fb} SD : 1 (3.8) ^{fb} PD : 1 (3.8) ^{fb} | 63 mois (4-84) | CR 15 (65.2) PR 8 (34.8) | N.R. | Estimé 3- et 5-années OS = 87% |
| Montemurro 2007 | 16 | CR : 3 (18.8) PR : 11 (68.8) SD : 1 (6.2) PD : 1 (6.2) | 15 mois (1-69) | CR : 11 (70.0) PR : 2 (13.0) SU : 2 (13.0) PD : 1 (6.5) | 2- années DFS = 48.0% | 2- années OS = 61.0% |
| Illerhaus 2008 | 11 | CR : 4 (36.4) PR : 4 (36.4) SD : 1 (9.0) PD : 2 (18.2) | 25 mois (2-50) | CR : 7 (64.0) PR : 4 (36.0) | 3- années DFS = 77.0% | 3- années OS = 77.0% |
| Alimohamed 2012 | 21 | CR : 5 (23.8) PR : 13 (61.9) PD : 3 (14.3) | 60 mois (7-125) | N.R. | 5- années PFS = 4.04% | 5- années OS = 44.0% |
| Omuro 2015 ^e | 26 | CR : 18 (69.2) PR : 7 (26.9) SD : 1 (3.9) | 45 mois (27-86) | CR : 21 (81) PR : 3 (11) SD : 1 (4) PD : 1 (4) | 1- année sPFS = 85.0% Estimé 2-, 3-, et 5 années PFS = 81.0% | 1- années OS = 88.0% Estimé 2-, 3-, et 5 années OS = 81.0% |

| | | | | | | |
|------------|---|------|------------------|---------------|------|------|
| Bojic 2015 | 5 | N.R. | 8 mois (3-51) | CR : 3 (60.0) | N.R. | N.R. |
|------------|---|------|------------------|---------------|------|------|

^a Nombre de patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection, préalable à une GCSA ;

^b pourcentage calculé sur la totalité des patients ayant reçu le traitement par mobilisation (N=26)

TRG : taux de réponse globale ; CR : réponse complète ; PR : réponse partielle ; SD : maladie stable ; PD : maladie progressive ; SU : état inconnu ; DFS : survie sans maladie ; PFS : maladie sans progression ; OS : survie globale ; N.R. : non rapporté dans la publication.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité chez des patients atteints de LPSNC, réfractaires ou enrechute, traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Publications | Patients ^a N | Réponse avant CTHD-GCSA N (%) | Moyenne de la durée de suivi (gamme) | Données sur l'efficacité | | |
|---------------------|----------------------------|---|--------------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | TRG au CTHD-GCSA N (%) | | |
| Soussain 1996 | 5 | PD : 5 (100.0) | 26.0 mois (16.0-27.0) | CR : 5 (100.0) | N.R. | N.R. |
| Soussain 2001 | 20 | CR : 8 (40.0) PR : 4 (20.0) SD : 1 (5.0) PD : 7 (35.0) | 41.5 mois (N.R.) | CR : 16 (80.0) PR : 2 (10.0) SD : 1 (5.0) PD : 1 (5.0) | 3- années probabilité de DFS= 53% | 3- années probabilité de OS = 60% |
| Soussain 2008 | 27 | CR : 12 (44.5) PR : 3 (11.1) SD : 1 (3.7) PD : 11 (40.7) | 36.0 mois (N.R.) | CR : 26 (96.0) PD : 1 (3.7) | Médian PFS =41.1 mois | Médian OS = 58.6 mois |
| Sierra del Rio 2011 | 13 | CR : 5 (38.5) PR : 6 (46.1) PD : 2 (15.4) | 22.0 mois (3.0-35.0) | CR : 10 (76.9) PR : 2 (15.4) SU : 1 (7.7) | Médian PFS =22.0 mois | Médian OS = 22.0 mois |

^a Nombre de patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection, préalable à une GCSA.

CR : réponse complète, PR : réponse partielle, SD : maladie stable ; PD : maladie progressive ; SU : état inconnu ; DFS : survie sans maladie ; PFS : maladie sans progression ; OS : survie globale ; N.R. : non rapporté dans la publication.

Tableau 13 : Résultats d'efficacité chez des patients atteints de LSSNC, traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Publications | Patients ^a N | Réponse avant CTHD-GCSA N (%) | Moyenne de la durée de suivi (gamme) | Données sur l'efficacité | | |
|--------------|----------------------------|--|--|---|-------------------------|--------------------------------|
| | | | | TRG au CTHD- GCSA N (%) | DFS/PFS/TTF | OS |
| Lee 2015 | 12 | CR : 10 (83.3) PD : 2 (16.7) | 19.0 mois (9.0- 58.0) | CR : 6 (50.0) PR : 5 (41.7) PD : 1 (8.3) | N.R. | 1.5 années OS = 50.0% |
| Oh 2016 | 23 | CR : 9 (39.1) PR : 13 (56.5) PD : 1 (4.4) | 27.8 mois (4.2- 113.6) | CR : 20 (87.0) PR : 3 (13.0) | 2-années PFS = 76.1% | 2-années OS = 76.1% |
| Korfel 2013 | 24 | CR : 7 (25.9) ^b PR : 13 (48.1) SD : 2 (7.5) PD : 4 (14.8) SU : 1 (3.7) | 21.0 mois (10.0- 32.0) | CR : 15 (63.0) PR : 2 (8.0) PD : 7 (29.0) | 2-années TTF = 58.0% | 2-années OS = 68.0% |

^a Nombre de patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection, préalable à une GCSA.

^b pourcentage calculé sur la totalité des patients ayant achevé le traitement d'induction (N=27)

CR : réponse complète, PR : réponse partielle, SD : maladie stable ; PD : maladie progressive ; SU : état inconnu ; DFS : survie sans maladie ; PFS : maladie sans progression ; OS : survie globale ; N.R. : non rapporté dans la publication.

TTF : délai avant échec thérapeutique, mesuré à partir du début de l'étude (pour GCSA-HD à partir de la GCSA) jusqu'à la première progression, rechute ou la mort due au lymphome ou à la toxicité liée au traitement.

Tableau 14 : Résultats d'efficacité chez des patients atteints de LPSNC, en rechute, et traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Publications | Patients ^a N | Réponse avant CTHD-GCSA N (%) | Moyenne de la durée de suivi (gamme) | Données sur l'efficacité | | |
|---------------|----------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------|-------------|---------------------|
| | | | | TRG au CTHD- GCSA N (%) | DFS/PFS | OS |
| Cheng 2003 | 1 | CR : 1 (100.0) | 42 mois | CR : 1 (100.0) | DFS 31 mois | Survie : 42 mois |

^a Nombre de patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection, préalable à une GCSA. CR : réponse complète ; DFS : survie sans maladie ; PFS : maladie sans progression ; OS : survie globale.

Tableau 15 : Résultats d'efficacité chez des patients atteints de LPSNC et LSSNC, traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection.

| Publications | Patients ^a N | Réponse avant CTHD-GCSA N (%) | Moyenne de la durée de suivi (gamme) | Données sur l'efficacité | | |
|--------------|----------------------------|--|---|-------------------------------|---|---|
| | | | | TRG au CTHD- GCSA N (%) | DFS/PFS | OS |
| Welch2015 | 15 ^b | CR : 15 (100.0) | 34.0 mois (7.0-86.0) | N.R. | mPFS non- atteint Estimé 3- années PFS : 93% Estimé 3- années ≈100% en LPSNC Estimé 3- années ≈87% en LSSNC | mOS non- atteint Estimé 3- années OS : 93% Estimé 3- années ≈100% en LPSNC Estimé 3- années ≈87% en LSSNC |
| Chen2015 | 29 ^c | CR : 27 (93.1) PR : 2 (6.9) | 24.0 mois (12-40) | CR: 29 (100.0) | Estimé 2- années PFS : 100% en LPSNC Estimé 2- années PFS : 51% en LSSNC | Estimé 2- années OS: 100% en LPSNC Estimé 2- années OS : 83% en LSSNC |
| Cote2012 | 32 ^d | CR : 18 (56.3) PR : 12 (37.5) SD : 1 (3.1) PD : 1 (3.1) | 12.5 mois (0.01-48.2) | N.R. | Estimé 1- années PFS = 90% | Estimé 1- années OS = 93% |

^a Nombre de patients traités dans le cadre d'un régime de CTHD avec administration de Thiotépa pour injection, préalable à une GCSA.

^b 7 patients atteints de LPSNC en rechute et 8 patients atteints de LSSNC en rechute

^c 18 patients atteints de LPSNC et 11 patients atteints de LSSNC

^d 16 patients atteints de LPSNC et 16 patients atteints de LSSNC

CR : réponse complète, PR : réponse partielle, SD : maladie stable ; PD : maladie progressive ; SU : état inconnu ; DFS : survie sans maladie ; PFS : maladie sans progression ; OS : survie globale ; N.R. : non rapporté dans la publication.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Aucune étude conventionnelle de toxicologie aiguë et en administration répétée n'a été réalisée. Comme on pouvait s'y attendre avec un agent alkylant basé sur la moutarde à l'azote, l'application de thioTEPA s'est avérée avoir d'importants effets indésirables mutagènes, tératogènes et génotoxiques. Le principal effet secondaire du thioTEPA est une myélosuppression chez toutes les espèces animales et l'être humain. Des saignements, des troubles de la coagulation et divers effets organotoxiques sur le SNC, le foie, la peau et, ce qui est encore plus important, la diminution de la fertilité ont été reconnues dans les modèles pré-cliniques ainsi que dans une configuration clinique.

Cancérogénicité : Le thiotépa s'est avéré carcinogène chez la souris et le rat.

Génotoxicité : Le thiotépa s'est avéré génotoxique in vitro et in vivo.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Il a été montré que le thiotépa diminue la fertilité et interfère avec la spermatogenèse chez les souris mâles et diminue la fonction ovarienne chez les souris femelles. Il était tératogène chez la souris et le rat et fatal au fœtus chez le lapin. Ces effets ont été observés à des doses inférieures à celles utilisées chez l'homme.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

1. Pr TEPADINA® (poudre pour solution, 15 mg/flacon et 100 mg/flacon), numéro de contrôle 232069, monographie de produit, ADIENNE SA (29 décembre 2021).

References

1. Soussain C, Merle-Béral H, Reux I, Sutton L, Fardeau C, Gerber S et al. A Single-Center Study of 11 patients with Intraocular Lymphoma Treated with Conventional Chemotherapy Followed by High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation in 5 Cases. *Leukemia and Lymphoma*. 1996; 23: 339-45
2. Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, Cassoux N, Levy V, Azar N et al. Results of Intensive Chemotherapy Followed by Hemapoeitic Stem-Cell Rescue in 22 Patients With Refractory or Recurrent Primary CNS Lymphoma or Intraocular Lymphoma. 2001; 19:742-9
3. Cheng T, Forsyth P, Chaudhry A, Morris D, Glück S, Russel J A, et al. High-dose thiotépa, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 679-685
4. Soussain C, Hoang-Xuan K, Levy V. Results of intensive chemotherapy

followed by hemapoietic stem cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNSlymphoma or intraocular lymphoma. [French]. Bull Cancer 2004; 91 (2): 189-92

5. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, Gутtenberger R, Ostertag, Derigs G, et al. High-DoseChemotherapy With Autologous Stem-Cell Transplantation and Hyperfractionated Radiotherapy As First-Line Treatment of Primary CNS Lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2006 Aug; 24 (24):3865-70
6. Montemurro M, Kiefer T, Schüler F, Al-Ali H. K., Wolf H.-H, Herbst R et al. Primary centralnervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole- brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hämato- Onkologie OSHO-53 phase II study. Annals of Oncology 2007; 18:665-71
7. Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F, Schäfer AO, Ostertag C, Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system.Haematologica 2008 Jan; 93 (1): 147-148s
8. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F et al. Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Refractory and RecurrentPrimary CNS and Intraocular Lymphoma: Société Française de Greffe Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire Journal of Clinical Oncology 2008 May 20; 26 (15): 2512-18
9. Kiefer T, Hirt C, Späth C, Schüler F, Al-Ali H, Wolf HH et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Ostdeutsche studiengruppe Hämatologie und Onkologie OSHO-53 phase IIstudy. Annals of Oncology 2012; 23:1809-12
10. Alimohamed N, Daly A, Owen C, Duggan P, Stewart DA. Upfront thiotepa, busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem celi transplantation for primary CNS lymphoma:a single centre experience Leukemia & Lymphoma, 2012 May; 53(5): 862-7
11. Cote G M, Hochberg E P, Muzikansky A, Hochberg F H, Drappatz J, McAfee SL et al. Autologous Stem Cell Transplantation with Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide(TBC) Conditioning in Patients with CNS Involvement by Non-Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 76-83
12. Soussain C, Choquet S, Fourme E, Delgadillo D, Bouabdallah K, Ghesquières H et al. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous systemlymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. Haematologica2012 Nov; 97(11):1751-56.
13. Bierman PJ. et al. (2003) Syngenic hematopoietic stem cell transplantation for Non Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation. The Lymphoma Working Coommittee of The International Bone

- Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation; JCO, Vol 21, No 20, 2003.
14. Cohen BE, Egorin ML, Kohlhepp EA, Alsner J and Guiterrez PL Human plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thiotepa and its metabolites. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 859-64.
 15. O'Dwyer PJ, LaCreta F, Engstrom PF, Peter R, Tartaglia L, Diane C et al. Phase I/Pharmacokinetic Reevaluation of Thiotepa. *Cancer research* 1991 June 15; 51: 3171-3176
 16. Hagen B, Walseth F, Walstad RA, Iversen T, and Nilsen O. Single and repeated dose pharmacokinetics of thio-TEPA in patients treated for ovarian carcinoma. *Chemotherapy and Pharmacology* 1987; 19: 143-48
 17. Hagen B. Pharmacokinetics of thio-TEPA and TEPA in the conventional dose-range and its correlation to myelosuppressive effects. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1991; 27: 373-78.
 18. Feun LG, Blyden G, Yrizarry J, Dorvil M, Waldman S, Benedetto P et al. *Cancer Biotherapy* 1993; 8 (1): 43-48
 19. Wadler S, Egorin M J, Zuhowski E G, Tortorello L, Salva K, Runokwicz CD et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of thiotepa administered intraperitoneally in patients with advanced malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7:132-9
 20. Masters JRW, McDermott BJ, Harland S, Bibby MC, Loadman PM *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 38: 59-64
 21. Henner WD, Shea TC, Furlong EA, Flaherty MD, Eder JP, Elias A, et al. Pharmacokinetics of Continuous-Infusion High-Dose Thiotepa. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:1043-47
 22. Nieto Y, Vaughan WP. Pharmacokinetics of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33:259-69
 23. M de Jonge, RAA Mathot, SM van Dam, JH Beijnen, rodenhuis S. Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *Cancer Chemother Phannacol* (2002) 50: 251-255
 24. JM Rae, VN Soukhova, DA. Flockhart, Z Desta. Triethylenethiophosphoramidate is a specific inhibitor of cytochrome P450 2B6: implications for cyclophosphamide metabolism. *Drug Metabolism And Disposition* (2002) 30: 525-530
 25. van Maanen M.J., I.M. Tijhof, J. M. A. Damen, C. Versluis, J.J. Ketteness van den Bosch, A.J.R. Heck, S.Rodenhuis and J.H.Beijnen. A search for new metabolites of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate, *Cancer Research* 2000; 59: 4720-4724
 26. Ackland SP, Choi KE, Ratain MJ, Egorin MJ, Williams SF, Sinkule JA et al.. Human Plasma Pharmacokinetics of Thiotepa Following Administration of High-Dose Thiotepa and Cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6:1192-6
 27. Hagën B, Walstad RW, Nilsen OG. Pharmacokinetics of thio-TEPA at two different doses. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1988; 22: 356-8
 28. Heideman RL, Cole DE, Balis F, Sato J, Reaman GH, Packer RJ et al. Phase I and

- pharmacokinetic evaluation of thiotepa in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepa. *Cancer Research* 1989 February 1; 49: 736-41
29. Lazarus HM, Reed MD, Spitzer TR, Rabaa MS and Blumer JL. High-dose i.v. thiotepa and cryopreserved autologous bone marrow transplantation for therapy of refractory cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 689-95.
 30. Ackland S.P, Choi KE, Ratain MJ, Egorin MJ, Williams SF, Sinkule JA et al. Human plasma pharmacokinetics of thiotepa following administration of high-dose thiotepa and cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6: 1192-96.
 31. Przepiorka D, Madden T, Ippoliti C, Estrov Z, Dimopoulos. Dosing of thioTEPA for myeloablative therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 37: 155-60.
 32. Huitema ADR, Mathôt RAA, Tibben MM, Schellens JHM, Rodenhuis S and Beijnen JH. Population pharmacokinetics of thioTEPA and its active metabolite TEPA in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 61-70.
 33. Strong JM, Collins JM, Lester C, and Polack DG. Pharmacokinetics of Intraventricular and Intravenous N,N',N'' Triethylenethiophosphoramidate (Thiotepa) in Rhesus Monkeys and Humans. *Cancer Research* 1986 December; 46: 6101-04
 34. Kletzel M, Kearns GL, Wells TG, Thompson HC. Pharmacokinetics of high dose thiotepa in children undergoing autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1992; 10: 171-75.
 35. O'Dwyer, LaCreta FP, Schilder R, Nash S, McAleer C, Miller L et al. Phase I Trial of Thiotepa in Combination With Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10:1352-58
 36. Huitema ADR, Mathôt RAA, Tibben MM, Rodenhuis S, and Beijnen JH. A Mechanism-Based Pharmacokinetic Model for the Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction between Cyclophosphamide and ThioTEPA and the Autoinduction of Cyclophosphamide. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 2001 February 19; 28 (3): 211-30
 37. de Jonge ME, Mathôt RAA, Dalesio O, Huitema ADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Relationship between irreversible alopecia and exposure to cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin (CTC) in high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 593-97.
 38. Chen TL, Passos-Coelho JL, Noe DA, Kennedy MJ, Black KC, Colvin M, Grochow LB. Nonlinear Pharmacokinetics of Cyclophosphamide in Patients with Metastatic Breast Cancer Receiving High-Dose Chemotherapy followed by Autologous Bone Marrow Transplantation. *Cancer Research* 1995; 55: 810-816.
 39. Rzeski W, Pruskil, S, Macke A, Felderhoff-Mueser U, Reiher AK, Hoemer F et al, Anticancer Agents Are Potent Neurotoxins In vitro and In Vivo. *Ann Neurol* 2004;56:351-60

40. Antman K, Eder JP, Elias A, Ayash L, Shea TC, Weissman L et al. High-dose Thiotepa and in Combination Regimens With Bone Marrow Support. *Seminars in Oncology* 1990 February;17 (1) Suppl 3: 33-38.
41. Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, LeMaistre CF, Frei-Lahr D, Lowder J et al. High-dose Thiotepa With Autologous Bone Marrow Transplantation for Metastatic Malignant Melanoma: Results of Phase I and II Studies of the North American Bone Marrow Transplantation Group. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7:245-49
42. Przepiorka D, Nath R, Ippoliti C, Mehra R, Hagemeister F, Diener K et al. A phase I-II study of high-dose thiotepa, busulfan and cyclophosphamide as a preparative regimen for Autologous Transplantation for Malignant Lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 1995; 17:427-33
43. Jakacki RI, Jatnison Heifetz SA, Caldemeyer K, Hanna M, Sender L. Feasibility of Sequential High-Dose Chemotherapy and Peripheral Blood Stem Cell Support for Pediatric Central Nervous System Malignancies. *Medical and Pediatric Oncology* 1997, 29: 553-9
44. Hussein AM, Petros WP, Ross M, Vredemburgh JJ, Affronti ML, Jones RB et al. A phase I/II study of high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and thioTEPA followed by autologous bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral-blood progenitor cells in patients with advanced malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37: 561-68
45. Pession A, Prete A, Locatelli F, Bella S, Melchionda F, Garaventa A et al. Phase I study of high-dose thiotepa with busulfan, etoposide, and autologous stem cell support in children with disseminated solid tumors. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 33: 450-54.
46. TD Horn, RA Beveridge, MJ Egorin et al. Observations and Proposed Mechanism of N,N',N''-Triethylenethiophosphoramidate (Thiotepa)-Induced Hyperpigmentation. *Archives of Dermatology* 1989 Apr;125(4):524-7.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **THIOTÉPA POUR INJECTION, BP**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre THIOTÉPA POUR INJECTION, BP et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Mises en garde et précautions importantes

L'administration de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP doit être réalisée sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP peut entraîner des effets secondaires graves, parmi lesquels :

- **Myélosuppression** (une dépression de la moelle osseuse), qui entraîne une baisse importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse. Cet effet se produit chez tous les patients recevant THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. Ceci provoque des cas graves de toute combinaison des conditions suivantes. Ces conditions peuvent conduire à la mort.
 - Neutropénie : faible quantité de neutrophiles, qui sont un type de globules blancs.
 - Thrombocytopenie : faible nombre de plaquettes. Les plaquettes aident le sang à coaguler.
 - Anémie : faible nombre de globules rouges, également appelés hémoglobine.
- **Toxicité cardiaque** : cause des dommages au cœur.
- **Toxicité hépatique** : cause des dommages au foie.
- **Maladie veino-occlusive (MVO) hépatique** : blocage de veines du foie. Les patients qui ont reçu au préalable une radiothérapie, une chimiothérapie ou une greffe de cellules souches présentent un risque accru de blocage de la veine hépatique (**maladie veino-occlusive hépatique – MVO**).

- **Toxicité pulmonaire** : cause des dommages aux poumons. Cet effet est susceptible d'être amplifié lorsque THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est utilisé avec d'autres médicaments tels que le busulfan, le fludarabine et le cyclophosphamide.
- **Neurotoxicité** : cause des dommages au système nerveux. Les dommages au système nerveux peuvent être plus sévères chez les patients ayant reçu au préalable une radiothérapie du cerveau, du crâne ou de la colonne vertébrale.
- **Toxicité rénale** : cause des dommages aux reins.
- Nocif pour le fœtus. Vous NE devez pas prendre THIOTÉPA POUR INJECTION, BP au cours de la grossesse car il peut avoir des effets nocifs sur votre enfant.
- Interactions sérieuses avec d'autres médicaments. Voir la section **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec THIOTÉPA POUR INJECTION, BP**, pour des informations sur ces médicaments ci-dessous.

Pour quoi THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est-il utilisé?

Pour l'indication suivante, THIOTÉPA POUR INJECTION, BP a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- THIOTÉPA POUR INJECTION, BP est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un lymphome du système nerveux central (SNC). Il est utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux et son emploi est suivi d'une greffe de cellules souches.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de médicaments doivent accepter par écrit d'indiquer clairement sur l'étiquette que le médicament a reçu un AC-C afin de surveiller activement les performances du médicament après sa vente, pour signaler leurs conclusions à Santé

Canada, et dans certaines circonstances, pour effectuer plus de tests afin d'assurer que le médicament fonctionne comme il devrait.

Comment THIOTÉPA POUR INJECTION, BP agit-il?

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP appartient à un groupe de médicaments appelés agents cytotoxiques. Il est utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter le cancer. Il agit en empêchant la croissance des cellules cancéreuses, ce qui finit par les détruire.

Quels sont les ingrédients dans THIOTÉPA POUR INJECTION, BP?

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP 15 mg et 100 mg

Ingrédients médicinaux : thiotépa.

Ingrédients non médicinaux : THIOTÉPA POUR INJECTION, BP ne contient aucun autre ingrédient.

Thiotépa pour solution injectable est disponible sous les formes posologiques suivantes :

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP 15 mg ou 100 mg : Poudre dans un flacon en verre.

Ne prenez pas THIOTÉPA POUR INJECTION, BP si :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au thiotépa ou d'autres ingrédients dans THIOTÉPA POUR INJECTION, BP;
- si vous êtes enceinte ;
- si vous allaitez ;
- si vous recevez un vaccin à base de virus ou de bactéries vivants, incluant un vaccin contre la fièvre jaune.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre THIOTÉPA POUR INJECTION, BP, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez actuellement ou avez eu des problèmes hépatiques ;
- si vous avez actuellement ou avez eu des problèmes rénaux ;
- si vous avez actuellement ou avez eu des problèmes cardiaques ;
- si vous avez actuellement des problèmes pulmonaires ;
- si vous avez actuellement ou avez eu des problèmes au niveau de la vessie ;
- si vous avez reçu dans le passé une radiothérapie ;
- si vous avez reçu dans le passé une chimiothérapie ;

- si vous avez reçu dans le passé une greffe de cellules souches ;
- si vous souffrez actuellement d'une infection active ;
- si vous souffrez présentement d'une ou avez eu autrefois une infection active de cytomégalovirus (CMV). Par ce que THIOTÉPA POUR INJECTION, BP peut provoquer une réactivation de votre CMV;
- si vous êtes sujet à des crises d'épilepsie ou en avez souffert dans le passé (si elles ont été traitées par la phénytoïne ou la fosphénytoïne) ;
- si vous prévoyez de vous faire vacciner ;
- si vous souffrez d'obésité ;
- si vous êtes âgé de plus de 65 ans.

Autres mises en garde à connaître :

- THIOTÉPA POUR INJECTION, BP peut être excrété par la peau en cas de transpiration. Votre professionnel de la santé vous demandera de vous laver fréquemment et d'éviter de toucher d'autres personnes pendant le traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.
- Votre professionnel de la santé peut vous recommander de boire plus de liquides pour rester hydraté pendant le traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Infections

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP affaiblit le système immunitaire. Votre médecin peut vous prescrire des médicaments anti-infectieux pour éviter et traiter les infections.

Cancer

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP peut être à l'origine d'un autre type de cancer survenant plus tard. Votre médecin vous parlera plus précisément de ce risque.

Femmes

Grossesse et contraception

- Vous NE devez pas prendre THIOTÉPA POUR INJECTION, BP au cours de la grossesse car il peut avoir des effets nocifs sur votre enfant.
- Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte avant de prendre THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. Il existe des risques spécifiques dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes en mesure de devenir enceinte :
 - Votre médecin vous prescrira un test de grossesse avant votre traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. C'est pour s'assurer

- que vous n'êtes pas enceinte.
- Évitez de devenir enceinte pendant que vous recevez THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.
 - Vous devez utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. Demandez conseil à votre médecin concernant les méthodes de contraception efficaces.
 - Informez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte pendant le traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Allaitement

- NE pas allaiter pendant le traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. Le médicament peut passer dans le lait maternel et avoir des effets nocifs pour votre enfant.
- Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Hommes

- NE pas concevoir d'enfant pendant le traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.
- Utilisez un moyen contraceptif efficace pendant que vous recevez THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. Demandez conseil à votre médecin concernant les méthodes de contraception efficaces.

Fertilité masculine et féminine

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP peut diminuer votre capacité à avoir des enfants tant chez les hommes que chez les femmes. Si vous prévoyez d'avoir des enfants, parlez-en à votre médecin avant de commencer le traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Votre médecin vous parlera plus précisément des façons de préserver votre fertilité.

Prises de sang et surveillance

Vous devrez vous soumettre à des tests sanguins réguliers avant et pendant le traitement afin de vérifier votre numération de cellules sanguines. Votre médecin surveillera également le bon fonctionnement de votre cœur et de vos reins pendant votre traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. Votre médecin surveillera également le bon fonctionnement de votre foie en vérifiant vos taux d'enzymes hépatiques pendant votre traitement par THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Conduire et utiliser des machines

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP peut provoquer des spasmes, de la confusion, des étourdissements ou des problèmes de vision. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Pendant que vous prenez THIOTÉPA POUR INJECTION, BP, évitez :

- Les vaccins atténués à base de virus ou de bactéries vivants, incluant le vaccin contre la fièvre jaune ;
- La phénytoïne, un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie ;
- Médicaments anticancéreux qui causent une dépression de la moelle osseuse (myélosuppression), y compris :
 - le cyclophosphamide ;
 - le melphalan, le busulfan, le fludarabine et le tréosulfan, etc.

De plus, les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec THIOTÉPA POUR INJECTION, BP:

- La cyclosporine, un médicament qui supprime le système immunitaire et qui est utilisé pour prévenir le rejet d'organes après une transplantation. La cyclosporine est également utilisée pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis ;
- Le tacrolimus, un médicament anti-rejet utilisé après une greffe d'organe ;
- La succinylcholine, un médicament utilisé dans les anesthésies générales en vue d'une opération chirurgicale ;
- Les anticoagulants pris par voie orale, qui sont des médicaments destinés à empêcher la coagulation du sang.

Comment prendre THIOTÉPA POUR INJECTION, BP:

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP vous sera administré par un professionnel de la santé, par perfusion intraveineuse directe. Chaque perfusion dure de 2 à 4 heures.

Dose habituelle :

Votre médecin calculera la dose de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP nécessaire en fonction de votre taille et de votre poids.

Vous recevrez une ou deux perfusions de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP par jour. Le traitement durera entre deux et trois jours, et sera suivi d'une greffe de cellules souches. THIOTÉPA POUR INJECTION, BP vous sera administré avec d'autres médicaments anticancéreux. Votre médecin déterminera la fréquence et la durée d'administration de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP.

Surdosage :

En cas d'administration accidentelle d'une dose de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP supérieure à celle prescrite, votre médecin décidera s'il faut effectuer une analyse de sang et entreprendre des soins de soutien, si nécessaire.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à THIOTÉPA POUR INJECTION, BP?

D'autres effets secondaires que ceux décrits ci-dessous sont susceptibles de survenir pendant un traitement de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP. Consultez votre professionnel de la santé en cas de survenue d'effets secondaires non décrits ici.

Les effets secondaires pourront être les suivants :

- Anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids
- Arthralgie (douleurs articulaires)
- Myalgie (douleurs musculaires)
- Modification du tonus musculaire : douleurs dorsales, douleurs articulaires
- Douleur ou inflammation au niveau du site d'injection
- Toux
- Érythème (rougeurs cutanées)
- Trouble de la coloration de la peau (apparition de zones de peau plus sombres. À ne pas confondre avec une jaunisse)
- Chute des cheveux
- Prise de poids
- Aménorrhée (absence de menstruations)
- Perte de fertilité masculine et féminine

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP peut provoquer des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses de sang et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre en cas de survenue

| Symptôme/effets | Consultez votre professionnel de la santé | | Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin |
|--|---|-------------------|--|
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT | | | |
| Myélosuppression (baisse importante de la production de cellules sanguines et plaquettes par la moelle osseuse) : saignements, hématomes, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse. | | X | |
| Œdème / rétention d'eau (excès de liquide dans les tissus corporels) : gonflement du corps au niveau des mains, des pieds, des jambes ou autre part. | | X | |
| Problèmes gastro-intestinaux (dommages au système gastro-intestinal) : douleurs abdominales, ballonnements, présence de sang dans les selles, constipation, diminution de l'appétit, diarrhée, nausées, vomissements, vomissements sanguinolents. | | X | |
| Mucosite (inflammation et ulcération des membranes muqueuses du tractus digestif) : ulcères douloureux, lésions et cloques dans la bouche, la gorge, l'estomac et les intestins. | | X | |
| Affections du système nerveux (atteinte du système nerveux) : agitation, vision floue, confusion, convulsions, difficultés d'élocution, vertiges, hallucinations, céphalées, altération du raisonnement, perte de contrôle des mouvements corporels, perte de mémoire, modifications de l'état mental, nervosité, sensation d'engourdissement et de picotement, perte de la vision, faiblesse musculaire, crises d'épilepsie. | | X | |

| | | | |
|--|--|---|--|
| Septicémie et choc septique (complication potentiellement mortelle d'une infection) : frissons, élévation ou forte chute de la température corporelle, absence ou faible volume d'urine, baisse de la pression artérielle, palpitations, accélération de la respiration et du rythme cardiaque. | | X | |
| FRÉQUENT | | | |
| Problèmes cardiaques (dommages au cœur) : douleurs dans la poitrine, fatigue, arrêt des battements cardiaques, palpitations, essoufflement, gonflement des jambes et des chevilles, faiblesse. | | X | |
| Syndrome de prise de greffe (inflammation survenant suite à une greffe) : diarrhée, difficultés respiratoires aggravées en position couchée, fièvre, irritations cutanées, prise de poids. | | X | |
| Problèmes rénaux (dommages aux reins) : douleurs dorsales et abdominales, modification de la couleur des urines (plus claires ou plus foncées), diminution du volume d'urine produit, douleur ou inconfort pendant la miction, gonflement des jambes et des chevilles. | | X | |
| Problèmes hépatiques (dommages au foie) : douleur abdominale, urine foncée, fatigue, perte d'appétit, nausée, vomissements, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse). | | X | |
| Problèmes pulmonaires (dommages aux poumons) : toux avec crachats rouges, difficultés à respirer, douleur aiguë dans la poitrine, essoufflement (pouvant survenir brutalement), caillot sanguin dans les poumons. | | X | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Déshydratation | | X | |

| | | | |
|--|--|---|--|
| Syndrome de Stevens-Johnson et Nécrolyse épidermique toxique (complication potentiellement mortelle d'une infection) : cloques, irritation, décollement épidermique, en particulier au niveau de la bouche et des yeux. | | X | |
| FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE | | | |
| Accident vasculaire cérébral : déformation de la vue ou de la parole, paralysie faciale, vertiges, évanouissement, engourdissement ou faiblesse dans un bras ou une jambe, mal de tête violent survenant brutalement, vomissements. | | X | |
| Psoriasis érythrodermique (inflammation et desquamation de la peau) : rougeurs et desquamations sévères de la peau, sur une grande partie du corps. | | X | |
| Infection urinaire : sang dans les urines, difficulté ou envie pressante d'uriner, douleurs ou sensation de brûlures lors de la miction, urines troubles, douleurs pelviennes ou dans le milieu du dos. | | X | |
| Réaction du greffon contre l'hôte (affection dans laquelle les cellules greffées attaquent votre corps) : douleurs abdominales, diarrhée, démangeaisons, nausées, irritations cutanées, apparition de rougeurs et de cloques, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse). | | X | |
| Thrombo-embolie (caillot sanguin) : douleur, rougeur ou gonflement au niveau des jambes ou des pieds, lesquels peuvent être chauds au toucher. | | X | |
| Hypertension artérielle : essoufflement, fatigue, vertiges ou évanouissements, douleurs ou pression dans la poitrine, gonflement des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau. | | X | |
| Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, mictions fréquentes. | | X | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| Cataracte (opacification du cristallin de l'œil, qui entraîne une baisse de la vue) : perturbations de la vue. | | X | |
| Perte d'audition et acouphènes. | | X | |
| Symptômes de la ménopause : bouffées de chaleur, menstruations irrégulières. | | X | |
| Hypothyroïdie (sous-activité de la glande thyroïde) chez l'enfant : fatigue, faiblesse, prise de poids. | | X | |
| Panhypopituitarisme (sous-activité de la glande pituitaire) : douleurs abdominales, fatigue, faiblesse, perte de poids. | | X | |
| Retard de croissance (retard dans la prise de poids et la croissance en taille) chez l'enfant. | | X | |
| Hyponatrémie (baisse du taux de sodium dans le sang) : coma, confusion, céphalées, nausées, pertes d'équilibre, crises d'épilepsie. | | X | |
| Réaction (hypersensibilité) allergique : urticaire, irritation cutanée, gonflement du visage, des lèvres ou de la gorge, pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler. | | X | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

THIOTÉPA POUR INJECTION, BP sera géré et conservé par des professionnels de santé. Les informations sur la façon de conserver THIOTÉPA POUR INJECTION, BP sont destinées à votre professionnel de la santé.

A conservé réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de THIOTÉPA POUR INJECTION, BP:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-656-0793.

Le présent dépliant a été rédigé par Hikma Canada Limited.

Dernière révision: 14 mars 2023