

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах съдържа 15 mg тиотепа (thiotepa).

След реконституиране с 1,5 ml вода за инжекции всеки ml разтвор съдържа 10 mg тиотепа (10 mg/ml).

Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах съдържа 100 mg тиотепа (thiotepa).

След реконституиране с 10 ml вода за инжекции всеки ml разтвор съдържа 10 mg тиотепа (10 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тиотепа Riemser е показан в комбинация с други лекарствени продукти за химиотерапия:

- със или без цялостно облъчване на тялото (total body irradiation, TBI), като кондициониращо лечение преди алогенна или автоложна трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) при хематологични заболявания при възрастни и педиатрични пациенти;
- когато е подходяща химиотерапия с висока доза, заедно с прилагане на HPCT, при солидни тумори при възрастни и педиатрични пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението на Тиотепа Riemser трябва да се следи от лекар, който има опит в кондициониращо лечение преди трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки.

Дозировка

Тиотепа Riemser се прилага в различни дози, в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти, при пациенти с хематологични заболявания или солидни тумори преди HPCT.

Дозировката на Тиотепа Riemser е представена, при възрастни и педиатрични пациенти, според вида HPCT (автоложна или алогенна) и заболяването.

Възрастни пациенти

АВТОЛОЖНА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА (ЦНС)

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 2 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ГЪРДАТА

Препоръчителната доза варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 3 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 3 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ЯИЧНИЦИТЕ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 500 mg/m² (13,51 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза при лимфом е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 185 mg/m² (5 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза е 370 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

Педиатрична популация

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 150 mg/m²/ден (6 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден) до 350 mg/m²/ден (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 1 050 mg/m² (42 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от 200 mg/m²/ден (8 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

СЪРПОВИДНО-КЛЕТЪЧНА АНЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са извършвани проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като тиотепа и неговите метаболити се екскретират в малка степен с урината, не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречна недостатъчност. Въпреки това се препоръчва да се внимава (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Тиотепа не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като тиотепа се метаболизира главно чрез черния дроб, трябва да се внимава, когато тиотепа се използва при пациенти със съществуващо нарушение на чернодробната функция, особено при онези с тежко чернодробно увреждане. Не се препоръчва коригиране на дозата при преходни промени на чернодробните показатели (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Приложението на тиотепа не е специално изследвано при пациенти в старческа възраст. Въпреки това, в клиничните проучвания, една част от пациентите над 65-годишна възраст получават същата кумулативна доза като другите пациенти. Не се счита за необходимо коригиране на дозата.

Начин на приложение

Тиотепа Riemser е за интравенозно приложение. Трябва да се прилага от квалифициран медицински специалист като 2-4-часова интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър.

Всеки флакон тиотепа 15 mg трябва да се реконституира с 1,5 ml стерилна вода за инжекции.

Всеки флакон тиотепа 100 mg трябва да се реконституира с 10 ml стерилна вода за инжекции.

Общият обем на реконституираните за приложение флакони преди приложение трябва да се разрежи допълнително с 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), (1 000 ml, ако дозата е по-голяма от 500 mg). При педиатрични пациенти, ако дозата е по-малка от 250 mg, може да бъде използван съответният обем на инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за достигане крайна концентрация на Тиотепа Riemser между 0,5 и

1 mg/ml. За указания относно реконституирането и последващото разреждане преди приложение вижте точка 6.6

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Могат да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Затова при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие старателно със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество.

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

Едновременна употреба с ваксина срещу жълта треска и живи вирусни или бактериални ваксини (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Последствието от лечението с тиотепа в препоръчителните доза и схема е тежка миелосупресия, наблюдавана при всички пациенти. Може да се развие тежка гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия или комбинация от тях. По време на лечението трябва често да се проверява пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки, и броя на тромбоцитите, докато се постигне възстановяване.

Поддържането на тромбоцитите и червените кръвни клетки, както и използването на растежни фактори като гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF), трябва да се прилага по медицинско показание. Препоръчва се всекидневно проследяване на броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите по време на терапията с тиотепа и след трансплантацията за поне 30 дни.

Трябва да се има предвид профилактичната или емпиричната употреба на антиинфекциозни продукти (антибактериални, антимикотични, противовирусни) за превенция и контрол на инфекции по време на периода на неутропения.

Тиотепа не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като тиотепа се метаболизира главно чрез черния дроб, трябва да се внимава, когато тиотепа се използва при пациенти със съществуващо нарушение на чернодробната функция, особено при тези с тежко чернодробно увреждане. Препоръчва се серумната трансаминаза, алкалната фосфатаза и билирубинът да се следят редовно при лечение на такива пациенти след трансплантация, за ранно откриване на хепатотоксичност.

Пациенти, които са се подлагали на лъчетерапия, повече от или за три цикъла химиотерапия, или предишна трансплантация на прогениторни клетки, могат да са изложени на повишен риск от венооклузивна болест на черния дроб (вж. точка 4.8).

Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за сърдечни заболявания, а сърдечната функция трябва да се наблюдава редовно при пациенти, приемащи тиотепа.

Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за бъбречни заболявания и да се предвиди периодично наблюдение на бъбречната функция по време на терапия с тиотепа.

Тиотепа може да предизвика белодробна токсичност, която може да се добави към ефектите от други цитотоксични агенти (бусулфан, флударабин и циклофосфамид) (вж. точка 4.8).

Предишно мозъчно или краниоспинално облъчване може да допринесе за тежки токсични реакции (например енцефалопатия).

Повишеният риск от вторично злокачествено заболяване при тиотепа, известен канцероген при хората, трябва да се обясни на пациента.

Не се препоръчва съпътстваща употреба с живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксини за жълта треска), фениитоин и фосфениитоин (вж. точка 4.5).

Тиотепа не трябва да се прилага едновременно с циклофосфамид, когато двата лекарствени продукта са включени в едно и също кондициониращо лечение. Тиотепа Riemser трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид (вж. точка 4.5).

При съпътстваща употреба на тиотепа и инхибитори на CYP2B6 или CYP3A4, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани клинично (вж. точка 4.5).

Както повечето алкилиращи средства, тиотепа може да увреди фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за криоконсервиране на своята семенна течност преди лечението да започне и не трябва да създават деца по време на лечението и до една година след преустановяването му (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Специфични взаимодействия с тиотепа

Живи вирусни или бактериални ваксини не трябва да се прилагат на пациент, приемащ имunosupресивно химиотерапевтично средство, и трябва да изминат поне три месеца между прекратяването на терапията и ваксинацията.

Тиотепа изглежда се метаболизира от CYP2B6 и CYP3A4. Едновременното приложение с инхибитори на CYP2B6 (например клопидогрел и тиклопидин) или CYP3A4 (например азолови антимикотици, макролиди като еритромицин, кларитромицин, телитромицин и протеазни инхибитори) може да повиши плазмените концентрации на тиотепа и потенциално да намали концентрациите на активния метаболит ТЕРА. Едновременното приложение на индуктори на цитохром Р450 (като рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал) може да увеличи метаболизма на тиотепа, което води до повишени плазмени концентрации на активния метаболит. Затова при съпътстваща употреба на тиотепа с тези лекарствени продукти, пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани в клинични условия.

Тиотепа е слаб инхибитор на CYP2B6 и затова може потенциално да повиши плазмените концентрации на веществата, метаболизирани от CYP2B6, като и фосфамид, тамоксифен, бупропион, ефавиренц и циклофосфамид. CYP2B6 катализира метаболитното превръщане на циклофосфамид до неговата активна форма 4-хидроксициклофосфамид (4-ОНСР) и затова едновременното приложение на тиотепа може да доведе до намалени концентрации на активния 4-ОНСР. Затова при съпътстваща употреба на тиотепа с тези лекарствени продукти трябва да се извършва наблюдение в клинични условия.

Противопоказания при съпътстваща употреба

Ваксина за жълта треска: риск от генерализирано заболяване с летален изход, предизвикано от ваксината.

В общи линии, живи вирусни или бактериални ваксини не трябва да се прилагат на пациент, приемащ имunosupресивно химиотерапевтично средство, и трябва да изминат поне три месеца между прекратяването на терапията и ваксинацията.

Не се препоръчва съпътстваща употреба

Живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксина за жълта треска): риск от системни, вероятно с летален изход, заболявания. Рискът се увеличава при пациенти, които вече са имunosupресирани от основното заболяване.

Вместо това трябва да се използва ваксина с инактивирани вируси, когато е възможно (полиомиелит).

Фенитоин: риск от екзацербация на конвулсиите в резултат на намаляване на резорбцията в храносмилателния тракт на фенитоин, причинено от цитотоксичен лекарствен продукт или риск от повишена токсичност и загуба на ефикасност на цитотоксичния лекарствен продукт поради повишен чернодробен метаболизъм, причинено от фенитоин.

Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

Циклоспорин, такролимус: прекомерна имуносупресия с риск от лимфопролиферация.

Алкилиращите химиотерапевтични агенти, включително тиотепа, инхибират плазмената псевдохолинестераза с 35% до 70%. Действието на сукцинилхолин може да се удължи с 5 до 15 минути.

Тиотепа не трябва да се прилага едновременно с циклофосфамид, когато двата лекарствени продукта са включени в едно и също кондициониращо лечение. Тиотепа Riemser трябва да се прилага след завършване на инфузия с циклофосфамид.

Съпътстващата употреба на тиотепа и други миелосупресивни или миелотоксични агенти (т.е. циклофосфамид, мелфалан, бусульфамид, флударабин, треоосульфамид) може да повиши риска от хематологични нежелани реакции поради припокриващите се профили на токсичност на тези лекарствени продукти.

Взаимодействие, общо за всички цитотоксични лекарствени продукти

В случай на злокачествено заболяване често се прилага антикоагулантно лечение поради повишаването на риска от тромбоза. Високата интраиндивидуална вариабилност на коагулационния статус при злокачествено заболяване и потенциалното взаимодействие между перорални антикоагуланти и противоракова химиотерапия изискват, ако е решено пациентът да се лекува с перорални антикоагуланти, повишаване на честотата на проследяване на INR (Международно нормализирано съотношение).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и да си направят тест за бременност преди начало на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да създават деца по време на лечението и до една година след преустановяването му (вж. точка 5.3).

Бременност

Липсват данни от употребата на тиотепа по време на бременност. В предклиничните проучвания тиотепа, както повечето алкилиращи средства, показва, че предизвиква ембриофетален леталитет и тератогенност (вж. точка 5.3). Поради това тиотепа е противопоказан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали тиотепа/метаболитите се екскретират в кърмата. Поради фармакологичните си свойства и потенциалната токсичност за новородените/кърмачетата, кърменето е противопоказано по време на лечение с тиотепа.

Фертилитет

Както повечето алкилиращи средства, тиотепа може да увреди фертилитета при мъжете и жените.

Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за криоконсервиране на своята семенна течност преди лечението да започне (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тиотепа Riemser повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможно е определени нежелани реакции на тиотепа, като замайване, главоболие и замъглено зрение, да повлияят на тези функции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Безопасността на тиотепа е изследвана чрез преглед на нежеланите събития, съобщени в публикуваните данни от клинични проучвания. В тези проучвания общо 6 588 възрастни пациенти и 902 педиатрични пациенти получават тиотепа за кондициониращо лечение преди трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки.

Сериозните токсични реакции, засягащи хематологичната, чернодробната и дихателна система, се считат за очаквани последствия на кондициониращия режим и трансплантационния процес. Те включват инфекция и реакция на присадката срещу приемателя (Graft-versus host disease, GVHD), които, въпреки че не са директно свързани, са основните причини за заболяемост и смъртност, особено при алогенна НРСТ.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при различните кондициониращи лечения, включващи тиотепа, са: инфекции, цитопения, остра и хронична форма на GvHD, стомашно-чревни нарушения, хеморагичен цистит и възпаление на лигавиците.

Левкоенцефалопатия

След лечение с тиотепа се наблюдават случаи на левкоенцефалопатия при възрастни и педиатрични пациенти с множество предишни химиотерапии, включително метотрексат и лъчева терапия. Някои случаи завършват с летален изход.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Възрастни пациенти

Нежеланите реакции, за които се счита, че може би са свързани с кондициониращо лечение, включващо тиотепа, съобщени при възрастни пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системо-органни класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Увеличена податливост на инфекции Сепсис		Синдром на токсичен шок	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Вторично злокачествено заболяване, свързано с лечението		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения Тромбоцитопения Фебрилна неутропения Анемия Панцитопения Гранулоцитопения			
Нарушения на имунната система	Остра реакция на присадката срещу приемателя Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свръхчувствителност		
Нарушения на ендокринната система		Хипопитуитаризъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Намален апетит Хипергликемия			
Психични нарушения	Състояние на обърканост Промени в психичното състояние	Тревожност	Делириум Нервност Халюцинации Възбуда	
Нарушения на нервната система	Замайване Главоболие Замъглено зрение Енцефалопатия Конвулсии Парестезия	Интракраниална аневризма Екстрапирамидно нарушение Когнитивно нарушение Церебрална хеморагия		Левкоенцефалопатия
Нарушения на очите	Конюнктивит	Катаракта		
Нарушения на ухото и лабиринта	Увреждания на слуха Ототоксичност Шум в ушите			
Сърдечни нарушения	Аритмия	Тахикардия Сърдечна недостатъчност	Кардиомиопатия Миокардит	
Съдови нарушения	Лимфедем Хипертония	Хеморагия Емболизъм		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Идиопатичен пневмоничен синдром Епистаксис	Белодробен едем Кашлица Пневмония	Хипоксия	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Стоматит Езофагит Повръщане Диария Диспепсия Коремна болка Ентерит Колит	Констипация Стомашно-чревна перфорация Илеус	Стомашно-чревна язва	
Хепатобилиарни нарушения	Венооклузивна болест на черния дроб Хепатомегалия Жълтеница			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Сърбеж Алопеция	Еритем	Нарушение на пигментацията Еритродермален псориазис	Тежки токсични кожни реакции, включително случаи на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	Болки в гърба Миалгия Артралгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хеморагичен цистит	Дизурия Олигурия Бъбречна недостатъчност Цистит Хематурия		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Азооспермия Аменорея Вагинална хеморагия	Менопаузални симптоми Безплодие при жените Безплодие при мъжете		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска Астения Втрисане Генерализиран едем Възпаление на мястото на инжектиране Болка на мястото на инжектиране Възпаление на лигавиците	Мултиорганна недостатъчност Болка		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Изследвания	Повишено тегло Повишено ниво на билирубин в кръвта Повишени трансаминази Повишено ниво на амилазата в кръвта	Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на урея в кръвта Повишена гамаглутамил-трансфераза Повишено ниво на алкална фосфатаза в кръвта Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза		

Педиатрична популация

Нежеланите реакции, за които се счита, че може би са свързани с кондициониращо лечение, включващо тиотепа, съобщени при педиатрични пациенти като повече от отделен случай, са изброени по-долу по системо-органни класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Увеличена податливостта на инфекции Сепсис	Тромбоцитопенична пурпура	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Вторично злокачествено заболяване, свързано с лечението	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Фебрилна неутропения Анемия Панцитопения Гранулоцитопения		
Нарушения на имунната система	Остра реакция на присадката срещу приемателя Хронична реакция на присадката срещу приемателя		
Нарушения на ендокринната система	Хипопитуитаризъм Хипогонадизъм Хипотиреоидизъм		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Хипергликемия		
Психични нарушения	Промени в психичното състояние	Психично разстройство поради общото здравословно състояние	
Нарушения на нервната система	Главоболие Енцефалопатия Конвулсии Церебрална хеморагия Увреждане на паметта Пареза	Атаксия	Левкоенцефалопатия
Нарушения на ухото и лабиринта	Увреждания на слуха		
Сърдечни нарушения	Сърдечен арест	Сърдечносъдова недостатъчност Сърдечна недостатъчност	
Съдови нарушения	Хеморагия	Хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Пневмонит	Идиопатична пневмония (синдром) Белодробна хеморагия Белодробен едем Епистаксис Хипоксия Респираторен арест	Белодробна артериална хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Стоматит Повръщане Диария Коремна болка	Ентерит Интестинална обструкция	
Хепатобилиарни нарушения	Венооклузивна болест на черния дроб	Чернодробна недостатъчност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Еритем Десквамация Нарушение на пигментацията		Тежки токсични кожни реакции, включително случаи на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Забавяне на растежа		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нарушения в пикочния мехур	Бъбречна недостатъчност Хеморагичен цистит	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска Възпаление на лигавиците Болка Мултиорганна недостатъчност		
Изследвания	Повишено ниво на билирубин в кръвта Повишени трансаминази Повишено ниво на креатинин в кръвта Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза Повишено ниво на аланин аминотрансфераза	Повишено ниво на урея в кръвта Отклонения в нивата на електролитите в кръвта Повишено съотношение на протромбиновото време	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране на тиотепа. Най-важните нежелани реакции, които се очакват в случай на предозиране, са миелоаблация и панцитопения.

Няма известен антидот за тиотепа.

Хематологичният статус трябва да се следи внимателно и да се предприемат сериозни поддържащи мерки по медицинско показание.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, алкилиращи средства, АТС код: L01AC01

Механизъм на действие

Тиотепа е полифункционално цитотоксично средство, което е свързано химично и фармакологично с азотен иприт. За радиомиметичното действие на тиотепа се смята, че настъпва чрез освобождаване на етилениминови радикали, които, както е в случая на радиационната терапия, разрушават връзките на ДНК, например чрез алкилиране на гуанина при N-7, като се разкъсва връзката между пуриновата база и захарния остатък и се освобождава алкилиран гуанин.

Клинична безопасност и ефикасност

Кондициониращото лечение трябва да осигури циторедукция и в идеалния случай премахване на заболяването. Тиотепа причинява костномозъчна аблация, тъй като неговата

дозолимитираща токсичност позволява значително повишаване на дозата при инфузия на автоложна НРСТ. При алогенната НРСТ, кондициониращото лечение трябва да бъде достатъчно имunosупресивно и миелоаблативно, за да се преодолее отхвърлянето на присадката от приемника. Поради своите високо миелоаблативни характеристики тиотепа подобрява имunosупресията и миелоаблацията на реципиента, като по този начин подсилва присадката; това компенсира загубата на GvHD-свързаните GvL ефекти. Като алкилиращ агент, тиотепа предизвиква най-силното инхибиране на растежа на туморни клетки *in vitro* с най-малкото повишаване на концентрацията на лекарствения продукт. Поради липсата на екстрамедуларна токсичност, въпреки повишаване на дозата над миелотоксичните дози, тиотепа се използва от десетилетия в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти преди автоложна и алогенна НРСТ. Резултатите от публикуваните клинични проучвания в подкрепа на ефикасността на тиотепа са резюмирани:

АВТОЛОЖНА НРСТ

Хематологични заболявания

Присадка: Кондициониращите лечения, включващи тиотепа, са доказали, че са миелоаблативни. *Преживяемост без заболяване (DFS):* На петата година около 43% от кондициониращите лечения, съдържащи тиотепа, след автоложна НРСТ, се считат за ефективни терапевтични стратегии за лечение на пациенти с хематологични заболявания.

Рецидив: При всички кондициониращи лечения, съдържащи тиотепа, след повече от година случаи на рецидив са съобщени при 60% или по-малко, което е считано от лекарите като праг за доказване на ефикасност. При някои оценени кондициониращи лечения, съобщените случаи на рецидив са по-малко от 60% за 5 години.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 29% до 87% при проследяване, вариращо от 22 до 63 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM):

Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 2,5% до 29%.

Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 21% след 1 година, което потвърждава безопасността на кондициониращото лечение, включващо тиотепа, за автоложна НРСТ при възрастни пациенти с хематологични заболявания.

Солидни тумори

Присадка: Кондициониращите лечения, включващи тиотепа, са доказали, че са миелоаблативни. *Преживяемост без заболяване (DFS):* Процентите, съобщени при периоди на проследяване повече от 1 година, потвърждават, че кондициониращите лечения, съдържащи тиотепа, след автоложна НРСТ са ефективен избор за лечение на пациенти със солидни тумори.

Рецидив: При всички кондициониращи лечения, съдържащи тиотепа, след повече от година случаи на рецидив са съобщени при по-малко от 60%, което е считано от лекарите като праг за доказване на ефикасност. В някои случаи на 5-та и на 6-та година са съобщени съответно 35% и 45% случаи на рецидив.

Обща преживяемост: Общата преживяемост варира от 30% до 87% при проследяване, вариращо от 11,7 до 87 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM):

Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 0% до 2%. Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 7,4%, което потвърждава безопасността на кондициониращото лечение, включващо тиотепа, за автоложна НРСТ при възрастни пациенти със солидни тумори.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Присадка: Постигната е присадка (92%-100%) при всички съобщени кондициониращи лечения и се счита, че тя настъпва в очакваното време. Следователно може да се заключи, че кондициониращите лечения, включващи тиотепа, са миелоаблативни.

GvHD (реакция на присадката срещу приемателя): всички оценени кондициониращи лечения гарантират ниска честота на остра GvHD III-IV степен (от 4% до 24%).

Преживяемост без заболяване (DFS): Процентите, съобщени при периоди на проследяване повече от 1 година, потвърждават, че кондициониращите лечения, съдържащи тиотепа, след алогенна НРСТ са ефективен избор за лечение на пациенти с хематологични заболявания
Рецидив: При всички кондициониращи лечения, съдържащи тиотепа, след повече от година случаи на рецидив са съобщени при по-малко от 40% (което е считано от лекарите като праг за доказване на ефикасност). В някои случаи на 5-та и 10-та година са съобщени също така по-малко от 40% случаи на рецидив.

Обща преживяемост: Общата преживяемост варира от 31% до 81% при проследяване, вариращо от 7,3 до 120 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са ниски стойности, което потвърждава безопасността на кондициониращите лечения, включващи тиотепа, за алогенна НРСТ при възрастни пациенти с хематологични заболявания.

Педиатрична популация

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Присадка: Постигната е при всички съобщени кондициониращи режими, включващи тиотепа.

Преживяемост без заболяване (DFS): При проследяване от 36 до 57 месеца, преживяемостта без заболяване варира от 46% до 70% в докладваните проучвания. Като се има предвид, че всички пациенти са лекувани за високорискови солидни тумори, резултатите за преживяемостта без заболяване потвърждават, че кондициониращите лечения, съдържащи тиотепа, след автоложна НРСТ са ефективни терапевтични стратегии за лечение на педиатрични пациенти със солидни тумори.

Рецидив: При всички съобщени кондициониращи режими, съдържащи тиотепа, случаите на рецидив на месец 12 и 57 варират от 33% до 57%. Като се има предвид, че всички пациенти страдат от рецидив или солидни тумори с лоша прогноза, тези нива подкрепят ефикасността на кондициониращите режими, базирани на тиотепа.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 17% до 84% при проследяване, вариращо от 12,3 до 99,6 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 0% до 26,7%.

Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 18%, което потвърждава безопасността на кондициониращите лечения, включващи тиотепа, за автоложна НРСТ при педиатрични пациенти със солидни тумори.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Присадка: Постигната е при всички оценени кондициониращи режими, включващи тиотепа, с ниво на успех от 96%-100%. Хематологичното възстановяване е в очакваното време.

Преживяемост без заболяване (DFS): Съобщено е за 40%-75% при проследяване над 1 година. Резултатите за преживяемостта без заболяване потвърждават, че кондициониращите лечения, съдържащи тиотепа, след алогенна НРСТ са ефективни терапевтични стратегии за лечение на педиатрични пациенти с хематологични заболявания.

Рецидив: При всички съобщени кондициониращи режими, съдържащи тиотепа, случаите на рецидив са в интервала 15%-44%. Тези данни подкрепят ефикасността на кондициониращите режими, базирани на тиотепа, при всички хематологични заболявания.

Обща преживяемост (OS): Общата преживяемост варира от 50% до 100% при проследяване, вариращо от 9,4 до 121 месеца.

Смъртност, свързана с режима (RRM) и смъртност, свързана с трансплантацията (TRM): Съобщени са стойности за смъртност, свързана с режима, вариращи от 0% до 2,5%.

Стойностите на смъртността, свързана с трансплантацията, варират от 0% до 30%, което потвърждава безопасността на кондициониращото лечение, включващо тиотепа, за алогенна НРСТ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тиотепа не се резорбира изцяло в стомашно-чревния тракт: нестабилността в кисела среда не позволява тиотепа да се прилага перорално.

Разпределение

Тиотепа е силно липофилно съединение. След интравенозно приложение плазмените концентрации на активното вещество съответстват на двукомпартиментен модел с бърза фаза на разпределение. Тиотепа е с голям обем на разпределение, съобщен в границите от 40,8 l/m² до 75 l/m², което показва разпределение в цялата течност в организма. Привидният обем на разпределение на тиотепа изглежда не зависи от приложената доза. Фракцията, която не е свързана с протеини в плазмата, е 70-90%; съобщено е незначително свързване на тиотепа с гамаглобулин и минимално свързване с албумин (10-30%).

След интравенозно приложение експозицията на лекарствения продукт в ликвора е почти равна на тази, постигната в плазмата; средното съотношение на AUC в ликвора спрямо плазмата за тиотепа е 0,93. Концентрациите на ТЕРА, първия съобщен активен метаболит на тиотепа, в ликвора и плазмата превишават концентрациите на изходното съединение.

Биотрансформация

Тиотепа преминава бърз и екстензивен чернодробен метаболизъм като метаболитите могат да се открият в урината в рамките на 1 час след инфузията. Метаболитите са активни алкилиращи средства, но тяхната роля в противотуморната активност на тиотепа трябва да се изясни.

Тиотепа преминава оксидативна десулфуризация чрез семействата на изоензимите на цитохром Р450 CYP2B и CYP3A до главния активен метаболит ТЕРА (триетиленфосфорамид). Общото екскретирано количество тиотепа и неговите идентифицирани метаболити отговаря за 54-100% от общата алкилираща активност, което означава наличие и на други алкилиращи метаболити. По време на превръщането на GSH конюгатите до N-ацетилцистеин конюгати се образуват GSH, цистеинилглицин и цистеинови конюгати. Тези метаболити не се откриват в урината, а ако се образуват, вероятно се екскретират чрез жлъчката или като междинни метаболити бързо се превръщат в тиотепа-меркаптурат.

Елиминиране

Общият клирънс на тиотепа варира от 11,4 до 23,2 l/h/m². Елиминационният полуживот варира от 1,5 до 4,1 часа. Идентифицираните метаболити ТЕРА, монохлоротепа и тиотепа-меркаптурат се екскретират с урината. Уринната екскреция на тиотепа и ТЕРА е почти завършена съответно след 6 и 8 часа. Средното възстановяване от урината на тиотепа и неговите метаболити е 0,5% за непроменения лекарствен продукт и монохлоротепа и 11% за ТЕРА и тиотепа-меркаптурат.

Линейност/нелинейност

Няма ясно доказателство за насищането на механизмите на метаболитен клирънс при високи дози тиотепа.

Специални популации

Педиатрични популация

Фармакокинетиката на високи дози тиотепа при деца между 2 и 12-годишна възраст изглежда не се различава спрямо тази, съобщена при деца, получаващи 75 mg/m², или възрастни, получаващи сходни дози.

Бъбречно увреждане

Ефектите от бъбречното увреждане върху елиминирането на тиотепа не са оценени.

Чернодробно увреждане

Ефектите от чернодробното увреждане върху метаболизма и елиминирането на тиотепа не са оценени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани конвенционални проучвания за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане.

Тиотепа е показал, че е генотоксичен *in vitro* и *in vivo* и канцерогенен при мишки и плъхове.

Тиотепа е показал, че нарушава фертилитета, като повлиява сперматогенезата при мъжки мишки и нарушава функцията на яйчниците при женски мишки. Той е тератогенен при мишки и плъхове и фетолетален при зайци. Тези ефекти са наблюдавани при дози, по-ниски от използваните при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

Тиотепа Riemsler е нестабилен в кисела среда.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Тиотепа Riemsler 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор: 18 месеца

Тиотепа Riemsler 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор: 24 месеца

След реконституиране

Химичната и физична стабилност в периода на използване след реконституиране е демонстрирана за 8 часа, когато се съхранява при 2°C – 8°C.

Сред разреждане

Химичната и физична стабилност в периода на използване след разреждане е демонстрирана за 24 часа, когато се съхранява при 2°C – 8°C и за 4 часа, когато се съхранява при 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след разреждане. Ако не се използва незабавно, времената за съхранение в периода на използване и условията на съхранение преди употреба остават отговорност на потребителя и нормално не са по-дълги от споменатите по-горе условия, когато е проведено разреждане в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение на реконституирания и разреждания лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тиотепа Riemsler 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от стъкло тип I с бромобутилова запушалка, съдържащ 15 mg тиотепа.

Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Флакон от стъкло тип I с бромобутилова запушалка, съдържащ 100 mg тиотепа.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на Тиотепа Riemser

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти. Всички процедури по пренасяне изискват стриктно придържане към асептични техники, за предпочитане, използвайки вертикален ламинарен бокс. Както и при другите цитотоксични съединения, нужно е внимание при работа и приготвяне на разтвори Тиотепа Riemser, за да се избегне случаен контакт с кожата или лигавиците. Могат да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Всъщност, при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие старателно със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Реконституиране

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Тиотепа Riemser трябва да се реконституира с 1,5 ml стерилна вода за инжекции. Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете асептично 1,5 ml стерилна вода за инжекции.

Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Тиотепа Riemser трябва да се реконституира с 10 ml стерилна вода за инжекции. Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете асептично 10 ml стерилна вода за инжекции.

Инжектирайте съдържанието на спринцовката във флакона през гумената запушалка. Отстранете спринцовката и иглата и смесете ръчно чрез неколнократни обръщания. Трябва да се използват само безцветни разтвори без видими частици. Понякога реконституираните разтвори може да проявят опалесценция; такива разтвори могат също да се прилагат.

Допълнително разреждане в инфузионния сак

Реконституираният разтвор е хипотоничен и преди приложение трябва да се разреди допълнително с 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). (1 000 ml, ако дозата е по-голяма от 500 mg) или със съответния обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за достигане на крайна концентрация на Тиотепа Riemser между 0,5 и 1 mg/ml.

Приложение

Инфузионният разтвор Тиотепа Riemser трябва да се провери визуално за видими частици, преди да бъде приложен. Разтворите, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят. Преди и след всяка инфузия постоянният катетър трябва да се промива с приблизително 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър. Филтрирането не променя силата на действие на разтвора.

Изхвърляне

Тиотепа Riemser е предназначен само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1536/001
EU/1/21/1536/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 март 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите , отговорни за освобождаване на партидите

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweiler
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тиотепа Riemsier 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 15 mg тиотепа. След разтваряне с 1,5 ml вода за инжекции всеки ml съдържа 10 mg тиотепа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение, след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне, използвайте в рамките на 8 часа при съхранение в хладилник.
След разреждане, използвайте в рамките на 24 часа при съхранение в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1536/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат
тиотепа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Цитотоксично

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

15 mg

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тиотепа Riemsier 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
тиотепа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 100 mg тиотепа. След разтваряне с 10 ml вода за инжекции всеки ml съдържа 10 mg тиотепа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение, след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне, използвайте в рамките на 8 часа при съхранение в хладилник.
След разреждане, използвайте в рамките на 24 часа при съхранение в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1536/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Тиотепа Riemsier 100 mg прах за концентрат
тиотепа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Цитотоксично

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

тиотепа (thiotepa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Тиотепа Riemser и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Тиотепа Riemser
3. Как да използвате Тиотепа Riemser
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Тиотепа Riemser
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Тиотепа Riemser и за какво се използва

Тиотепа Riemser съдържа активното вещество тиотепа, което принадлежи към група лекарства, наречени алкилиращи средства.

Тиотепа Riemser се използва за подготовка на пациенти за костномозъчна трансплантация. Той действа, като разрушава костномозъчните клетки. Това позволява трансплантация на нови костномозъчни клетки (хемопоеични прогениторни клетки), което на свой ред позволява на тялото да произвежда здрави кръвни клетки.

Тиотепа Riemser може да се използва при възрастни, деца и юноши.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Тиотепа Riemser

Не използвайте Тиотепа Riemser

- ако сте алергични към тиотепа,
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна,
- ако кърмите,
- ако получавате ваксина за жълта треска, живи вирусни или бактериални ваксини.

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате:

- чернодробни или бъбречни проблеми,
- сърдечни или белодробни проблеми,
- пристъпи/припадъци (епилепсия) или сте имали такива в миналото (ако сте лекувани с фенитоин или фосфенитоин).

Тъй като Тиотепа Riemser унищожава клетките на костния мозък, които отговарят за производството на кръвни клетки, ще се правят редовни кръвни тестове по време на лечението, за да се проверява кръвната картина.

Ще Ви се дават антиинфекциозни средства с цел превенция и контрол на инфекции.

Тиотепа Riemser може да причини друг тип рак в бъдеще. Вашият лекар ще обсъди с Вас този риск.

Други лекарства и Тиотепа Riemser

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, преди да Ви бъде приложен Тиотепа Riemser. Вие не трябва да използвате Тиотепа Riemser по време на бременност.

Както жени, така и мъже, използващи Тиотепа Riemser, трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечение. Мъжете не трябва да създават деца по време на лечението и до една година след преустановяването му.

Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в кърмата. Като предпазна мярка, жените не трябва да кърмят по време на лечение с Тиотепа Riemser.

Тиотепа Riemser може да увреди фертилитета при мъжете и жените. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за консервиране на своята семенна течност преди лечението.

Шофиране и работа с машини

Възможно е определени нежелани реакции на тиотепа, като замайване, главоболие и замъглено зрение, да повлияят способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако забележите такива нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да използвате Тиотепа Riemser

Вашият лекар ще изчисли дозата според телесната Ви площ или тегло и Вашето заболяване.

Как се прилага Тиотепа Riemser

Тиотепа Riemser се прилага от квалифициран медицински специалист като интравенозна инфузия (вливане във вената) след разреждане на един флакон. Всяка инфузия е с продължителност 2-4 часа.

Честота на прилагане

Инфузиите ще Ви бъдат прилагани на всеки 12 или 24 часа. Лечението може да е с продължителност до 5 дни. Честотата на приложение и продължителността на лечението зависят от Вашето заболяване.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции при лечението с Тиотепа Riemser или процедурата на трансплантация могат да включват:

- намаляване на броя на циркулиращите кръвни клетки (предвиден ефект на лекарството, за да Ви подготви за инфузията при трансплантация)
- инфекция
- чернодробни нарушения, включително блокиране на чернодробна вена
- атака на присадката срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- дихателни усложнения

Вашият лекар ще следи редовно кръвните Ви показатели и чернодробни ензими, за да открие и контролира тези събития.

Другите нежелани реакции на Тиотепа Riemser, които могат да настъпят с определени честоти, са изброени, както следва:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена податливост на инфекции
- общо възпалително състояние на тялото (сепсис)
- намален брой на белите кръвни клетки, тромбоцитите и червените кръвни клетки (анемия)
- атака на трансплантираните клетки срещу Вашето тяло (реакция на присадката срещу приемателя)
- замаяване, главоболие, замъглено зрение
- неконтролирано треперене на тялото (конвулсия)
- чувство на изтръпване, бодежи или скованост (парестезия)
- частична загуба на подвижност
- сърдечен арест
- гадене, повръщане, диария
- възпаление на лигавицата на устата (мукозит)
- раздразнен стомах, хранопровод, черва
- възпаление на дебелото черво
- анорексия, отслабнал апетит
- високо съдържание на глюкоза в кръвта
- кожен обрив, сърбеж, белене на кожата
- промяна на цвета на кожата (не го бъркайте с жълтеница – вижте по-долу)
- зачервяване на кожата (еритем)
- окапване на косата
- болки в гърба и корема, болка
- мускулни и ставни болки
- отклонения в електрическата активност на сърцето (аритмия)
- възпаление на белодробната тъкан
- уголемен черен дроб
- промени във функциите на органи
- запушване на чернодробна вена (венооклузивна болест, ВОВ)
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- увреждания на слуха
- запушване на лимфни пътища
- високо кръвно налягане
- повишени нива на чернодробни, бъбречни и храносмилателни ензими
- отклонения в съотношението на електролитите в кръвта
- наддаване на тегло
- треска, обща слабост, втрисане
- кръвене (хеморагия)
- кръвене от носа
- генерализиран оток, дължащ се на задържане на течности (едем)
- болка или възпаление на мястото на инжектиране
- възпаление на очите (конюнктивит)
- намален брой сперматозоиди
- вагинално кръвене
- липса на менструални цикли (аменорея)
- загуба на паметта
- изоставане във физическото развитие по отношение на ръст и тегло
- дисфункция на пикочния мехур
- намалено производство на тестостерон
- недостатъчно производство на тиреоиден хормон
- недостатъчна активност на хипофизната жлеза

- състояние на объркване

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- тревожност, объркване
- аномално изпъкване навън на една от артериите на мозъка (интракраниална аневризма)
- повишено ниво на креатинин
- алергични реакции
- запушване на кръвоносен съд (емболизъм)
- нарушения в сърдечната честота
- сърдечна недостатъчност
- сърдечносъдова недостатъчност
- кислороден глад
- събиране на течност в белите дробове (белодробен едем)
- кървене в белия дроб
- респираторен арест
- кръв в урината (хематурия) и умерена степен на бъбречна недостатъчност
- възпаление на пикочния мехур
- дискомфорт при уриниране и намаляване на количеството урина (дизурия и олигоурия)
- повишаване на количеството на азотните компоненти в кръвния ток
- катаракта
- чернодробна недостатъчност
- мозъчен кръвоизлив
- кашлица
- запек и нередовен стомах
- запушване на червата
- перфорация на стомаха
- промени в мускулния тонус
- сериозна липса на координация при мускулни движения
- образуване на синини поради нисък брой на тромбоцитите
- менопаузални симптоми
- рак (повторни първични злокачествени заболявания)
- патологични промени при функционирането на мозъка
- безплодие при мъже и жени

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление и излющване на кожата (еритродермален псориазис)
- делириум, нервност, халюцинации, възбуда
- стомашно-чревна язва
- възпаление на мускулната тъкан на сърцето (миокардит)
- отклонения в състоянието на сърцето (кардиомиопатия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- повишено кръвно налягане в артериите (кървоносните съдове) на белите дробове (белодробна артериална хипертония)
- тежко увреждане на кожата (напр. тежки лезии, були и др.), потенциално включващо цялата телесна повърхност, което може да бъде дори животозастрашаващо
- увреждане на част от мозъка (т.нар. бяло вещество), което може да бъде дори животозастрашаващо (левкоенцефалопатия)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Тиотепа Riemser

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на картонената опаковка и флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

След разтваряне продуктът е стабилен за 8 часа, когато се съхранява при 2°C – 8°C.

След разреждане продуктът е стабилен за 24 часа, когато се съхранява при 2°C – 8°C и за 4 часа, когато се съхранява при 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6 Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Тиотепа Riemser

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

- Активно вещество: тиотепа. Един флакон съдържа 15 mg тиотепа. След разтваряне всеки ml съдържа 10 mg тиотепа (10 mg/ml).

Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

- Активно вещество: тиотепа. Един флакон съдържа 100 mg тиотепа. След разтваряне всеки ml съдържа 10 mg тиотепа (10 mg/ml).
- Тиотепа Riemser не съдържа никакви други съставки.

Как изглежда Тиотепа Riemser и какво съдържа опаковката

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Тиотепа Riemser е бял кристален прах, който се предлага в стъклен флакон, съдържащ 15 mg тиотепа.

Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Тиотепа Riemser е бял кристален прах, който се предлага в стъклен флакон, съдържащ 100 mg тиотепа.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

Производител

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweiler
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Eurocept Pharmaceuticals
Pays-Bas/Nederland/Niederlande
Tél/Tel: +31 35 528 8377
info@eurocept.nl

България

Thrive Pharma Ltd.
България
Тел: +359 2 878 05 43
office@thrivepharmabg.com

Česká republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 513 035 442
info@leram-pharma.cz

Danmark

Abacus Medicine A/S
Danmark
Tlf: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Deutschland
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Eesti

AUXILIA Pharma OÜ
Eesti
Tel: +372 605 00 05
info@auxiliapharma.eu

Ελλάδα

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Γερμανία
Τηλ: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Lietuva

UAB ARMILA
Lietuva
Tel: +370 (0) 5 2777596
info@armila.com

Luxembourg/Luxemburg

Eurocept Pharmaceuticals
Pays-Bas/Nederland/Niederlande
Tél/Tel: +31 35 528 8377
info@eurocept.nl

Magyarország

SANATIS Europe Kft.
Magyarország
Tel.: +36 (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Malta

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Il-Ġermanja
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Nederland

Eurocept Pharmaceuticals
Nederland
Tel: +31 35 528 8377
info@eurocept.nl

Norge

Abacus Medicine A/S
Danmark
Tlf: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Österreich
Tel: +43 (0) 1 336 01 41
office@ageapharma.com

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
España
Tel: +34 93 446 60 00

France

Esteve Pharmaceuticals S.A.S
France
Tél: +33 1 42 31 07 10
contact-france@esteve.com

Hrvatska

MEDIS Adria d.o.o.
Hrvatska
Tel: +385 1 2303 446
info@medisadria.hr

Ireland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Germany
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Ísland

Abacus Medicine A/S
Danmörk
Sími: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

Italia

Esteve Pharmaceuticals S.r.l.
Italia
info.italy@esteve.com

Κύπρος

MA Pharmaceuticals Trading Ltd.
Κύπρος
Τηλ: +357 25 587112
regulatory@mapharmagroup.com

Latvija

Auxilia Pharma OÜ
Estija
Tel: +372 605 00 05
info@auxiliapharma.eu

Polska

COPHARMA JOSEPH RAKOTO
Polska
Tel.: +48 691 702 426
joseph.rakoto@copharma.pl

Portugal

Esteve Pharmaceuticals – Laboratório
Farmacêutico, Limitada
Portugal
Tel: +34 93 446 60 00

România

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Germania
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Slovenija

MEDIS d.o.o.
Slovenija
Tel: +386 (0) 1 589 69 00
info@medis.si

Slovenská republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 513 035 442
info@leram-pharma.cz

Suomi/Finland

Abacus Medicine A/S
Tanska
Puh/Tel: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

Sverige

Abacus Medicine A/S
Danmark
Tel: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Germany
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

РЪКОВОДСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
тиотепа

Прочетете това ръководство, преди да пригответе и да приложите Тиотепа Riemser.

1. ПРЕДСТАВЯНЕ

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Тиотепа Riemser се предлага под формата на 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Тиотепа Riemser се предлага под формата на 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Тиотепа Riemser трябва да се реконституира и разрежи преди приложение.

2. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА

Общи положения

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти. Всички процедури по пренасяне изискват стриктно придържане към асептични техники, за предпочитане, използвайки вертикален ламинарен бокс. Както и при другите цитотоксични съединения, нужно е внимание при работа и приготвяне на разтвори Тиотепа Riemser, за да се избегне случаен контакт с кожата или лигавиците. Могат да настъпят локални реакции, свързани със случайна експозиция на тиотепа. Всъщност, при приготвяне на инфузионния разтвор се препоръчва употребата на ръкавици. Ако разтвор тиотепа случайно попадне върху кожата, тя незабавно трябва да се измие старателно със сапун и вода. Ако тиотепа случайно попадне върху лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Изчисляване на дозата на Тиотепа Riemser

Тиотепа Riemser се прилага в различни дози, в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти, при пациенти преди конвенционална трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки (НРСТ) за хематологични заболявания или солидни тумори. Дозировката на Тиотепа Riemser е представена, при възрастни и педиатрични пациенти, според вида НРСТ (автоложна или алогенна) и заболяването.

Дозировка при възрастни

АВТОЛОЖНА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 300 mg/m²/ден (8,10 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 900 mg/m² (24,32 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА (ЦНС)

Препоръчителната доза е 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 2 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ГЪРДАТА

Препоръчителната доза варира от 120 mg/m²/ден (3,24 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 3 до 5 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 800 mg/m² (21,62 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от 125 mg/m²/ден (3,38 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 3 до 4 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

РАК НА ЯИЧНИЦИТЕ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди автоложна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 500 mg/m² (13,51 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ

Препоръчителната доза варира от 150 mg/m²/ден (4,05 mg/kg/ден) до 250 mg/m²/ден (6,76 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 750 mg/m² (20,27 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от 185 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) до 481 mg/m²/ден (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛИМФОМ

Препоръчителната доза при лимфом е $370 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Препоръчителната доза е $185 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 185 mg/m^2 (5 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от $185 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) до $481 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (13 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 555 mg/m^2 (15 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза е $370 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 370 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

Дозировка при педиатрични пациенти

АВТОЛОЖНА НРСТ

Солидни тумори

Препоръчителната доза при солидни тумори варира от $150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (6 mg/kg/ден) до $350 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана от 2 до 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза $1\,050 \text{ mg/m}^2$ (42 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ТУМОРИ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Препоръчителната доза варира от $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден) до $350 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (14 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди автоложна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза $1\,050 \text{ mg/m}^2$ (42 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

АЛОГЕННА НРСТ

Хематологични заболявания

Препоръчителната доза при хематологични заболявания варира от $125 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (5 mg/kg/ден) до $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на една или две инфузии дневно, прилагана от 1 до 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, в зависимост от комбинацията с други химиотерапевтични лекарствени продукти, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m^2 (15 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ЛЕВКЕМИЯ

Препоръчителната доза е $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ТАЛАСЕМИЯ

Препоръчителната доза варира от $200 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (8 mg/kg/ден) до $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m^2 (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 3 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 375 mg/m² (15 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Препоръчителната доза е 125 mg/m²/ден (5 mg/kg/ден) като една инфузия дневно, прилагана 2 последователни дни преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

СЪРПОВИДНО-КЛЕТЪЧНА АНЕМИЯ

Препоръчителната доза е 250 mg/m²/ден (10 mg/kg/ден), разделена на две инфузии дневно, прилагана преди алогенна НРСТ, без превишаване на максималната кумулативна доза 250 mg/m² (10 mg/kg), по време на цялото кондициониращо лечение.

Реконституиране

Тиотепа Riemser 15 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Тиотепа Riemser трябва да се реконституира с 1,5 ml стерилна вода за инжекции.

Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете асептично 1,5 ml стерилна вода за инжекции.

Тиотепа Riemser 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Тиотепа Riemser трябва да се реконституира с 10 ml стерилна вода за инжекции.

Като използвате спринцовка, снабдена с игла, изтеглете асептично 10 ml стерилна вода за инжекции.

Инжектирайте съдържанието на спринцовката във флакона през гумената запушалка. Отстранете спринцовката и иглата и смесете ръчно чрез неколkokратни обръщания. Трябва да се използват само безцветни разтвори без частици. Понякога реконституираните разтвори може да проявят опалесценция; такива разтвори могат също да се прилагат.

Допълнително разреждане в инфузионния сак

Реконституираният разтвор е хипотоничен и преди приложение трябва да се разреди допълнително с 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml, ако дозата е по-голяма от 500 mg) или със съответен обем на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за достигане на крайна концентрация на Тиотепа Riemser между 0,5 и 1 mg/ml.

Приложение

Инфузионният разтвор Тиотепа Riemser трябва да се провери визуално за видими частици, преди да бъде приложен. Разтворите, съдържащи утайка, трябва да се изхвърлят.

Инфузионният разтвор трябва да се прилага на пациенти с помощта на инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър. Филтрирането не променя силата на действие на разтвора.

Тиотепа Riemser трябва да се прилага асептично като 2-4-часова инфузия при стайна температура (около 25°C) и нормална светлина.

Преди и след всяка инфузия постоянният катетър трябва да се промива с приблизително 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Изхвърляне

Тиотепа Riemser е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.