

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje thiotepum 15 mg.

Po rekonstituci v 1,5 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku thiotepum 10 mg (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje thiotepum 100 mg.

Po rekonstituci v 10 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku thiotepum 10 mg (10 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Thiotepa Riemser je indikován v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky:

- spolu s celotělovým ozařováním nebo bez něho jako příprava před alogenní nebo autologní transplantaci hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u hematologických onemocnění u dospělých a pediatrických pacientů;
- v případě, kdy je vysoká dávka chemoterapie podporovaná HPCT (transplantací hematopoetických progenitorových buněk) vhodná k léčbě solidních nádorů u dospělých a pediatrických pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku Thiotepa Riemser musí být prováděno pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s přípravnou péčí před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Dávkování

Přípravek Thiotepa Riemser je podáván v rozdílných dávkách, v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky, pacientům s hematologickým onemocněním nebo se solidními nádory před HPCT.

Dávkování přípravku Thiotepa Riemser je u dospělých a pediatrických pacientů prováděno podle typu HPCT (autologní nebo alogenní) a podle onemocnění.

Dospělí

AUTOLOGNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LYMFOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LYMFOM CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (CNS)

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) podávaných v jedné denní infuzi nebo rozdělených do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

KARCINOM PRSU

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) podávaných v jedné denní infuzi nebo rozdělených do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

OVARIÁLNÍ KARCINOM

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 500 mg/m² (13,51 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

NÁDORY ZÁRODEČNÝCH BUNĚK

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) podávaných v jedné denní infuzi nebo rozdělených do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LYMFOM

Doporučená dávka u lymfomu je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 185 mg/m² (5 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LEUKEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) podávaných v jedné denní infuzi nebo rozdělených do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

TALASEMIE

Doporučená dávka je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

Pediatrická populace

AUTOLOGNÍ HPCT

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (6 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) podávaných v jedné denní infuzi nebo rozdělených do dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LEUKEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

TALASEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 200 mg/m²/den (8 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělených do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

REFRAKTERNÍ CYTOPENIE

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

SRPKOVITÁ ANEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že thiotepa a její metabolity jsou slabě vylučovány v moči, úprava dávky u pacientů s mírnou nebo středně závažnou renální insuficiencí se nedoporučuje. Doporučuje se nicméně opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Thiotepa nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že thiotepa je metabolizována hlavně játry, je třeba opatrnosti při používání thiotepy u pacientů s preexistující poruchou funkce jater, zejména u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Úprava dávky se nedoporučuje u přechodných změn jaterních parametrů (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Podávání thiotepy nebylo u starších pacientů konkrétně zkoumáno. Nicméně v klinických studiích byla skupině pacientů starších 65 let podávána stejná kumulativní dávka jako ostatním pacientům. Úprava dávky nebyla považována za nutnou.

Způsob podání

Přípravek Thiotepa Riemser je určen k intravenóznímu podání. Musí být podáván kvalifikovaným zdravotnickým personálem ve formě 2-4hodinové intravenózní infuze zavedené centrálním žilním katétrem.

Každá injekční lahvička s 15 mg thiotepy musí být rekonstituována pomocí 1,5 ml sterilní vody pro injekci.

Každá injekční lahvička se 100 mg thiotepy musí být rekonstituována pomocí 10 ml sterilní vody pro injekci.

Celkový objem rekonstituovaných injekčních lahviček, který má být aplikován, musí být před podáním dále naředěn v 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (nebo v 1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg). U pediatrických pacientů, pokud je dávka nižší než 250 mg, může být použit takový objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby byla získána konečná koncentrace přípravku Thiotepa Riemser mezi 0,5 a 1 mg/ml.

Návod k rekonstituci a dalšímu naředění přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit místní reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku roztoku thiotepy s pokožkou, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Současné podávání s vakcínou proti žluté zimnici a s živými virovými nebo bakteriálními vakcínami (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Důsledkem léčby thiotepou v doporučených dávkách a podle doporučeného rozvrhu je těžká myelosuprese vyskytující se u všech pacientů. Může se rozvinout závažná granulocytopenie, trombocytopenie, anemie nebo jakákoli jejich kombinace. Během léčby a až do úplného uzdravení je nutné provádět časté vyšetření kompletního krevního obrazu, včetně diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček. V závislosti na klinickém stavu je třeba přistoupit k podání krevních destiček a červených krvinek a rovněž k nasazení růstových faktorů, jako je faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF). Během léčby thiotepou a po dobu nejméně 30 dní po transplantaci se doporučuje každodenní vyšetření počtu bílých krvinek a krevních destiček.

K prevenci a zvládnutí infekcí během neutropenického období je třeba zvážit profylaktické nebo empirické použití antiinfektiv (antibakteriálních, antimykotických, antivirových).

Thiotepa nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že thiotepa je metabolizována hlavně játry, je třeba opatrnosti při používání thiotepy u pacientů s preexistující poruchou funkce jater, zejména u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Při léčbě takovýchto pacientů se doporučuje, aby sérové aminotransferázy, alkalická fosfatáza a bilirubin byly po transplantaci pravidelně monitorovány kvůli včasnému zachycení hepatotoxicity.

Větší riziko venookluzivní jaterní choroby může být u pacientů, kteří před léčbou byli ozařováni, absolvovali tři nebo více cyklů chemoterapie, nebo před léčbou podstoupili transplantaci progenitorových buněk (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou srdečních onemocnění. U pacientů, kteří dostávají thiotepu, musí být srdeční funkce pravidelně sledována.

Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou onemocnění ledvin. Během léčby thiotepou je třeba zvážit pravidelné sledování funkcí ledvin.

Thiotepa může vyvolat plicní toxicitu, jež může mít aditivní účinky k účinkům způsobeným dalšími cytotoxickými látkami (busulfanem, fludarabinem a cyklofosfamidem) (viz bod 4.8).

Předchozí ozařování mozku a kranio cerebrální ozařování mohou přispět k závažným toxickým reakcím (např. encefalopatii).

Pacientovi musí být vysvětleno vyšší riziko sekundárních malignit při podávání thiotepy, známého kancerogenu u člověka.

Současné podávání živých atenuovaných vakcín (kromě vakcíny proti žluté zimnici), fenytoinu a fosfenytoinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Thiotepa nesmí být podávána současně s cyklofosfamidem, jsou-li oba léčivé přípravky používány ve stejné přípravné fázi léčby. Přípravek Thiotepa Riemser musí být podán po ukončení všech cyklofosfamidových infuzí (viz bod 4.5).

Během současného podávání thiotepy a inhibitorů CYP2B6 nebo CYP3A4 je třeba pacienty pečlivě klinicky sledovat (viz bod 4.5).

Jako většina alkylačních látek může thiotepa narušit mužskou nebo ženskou fertilitu. Pacienti mužského pohlaví mají před zahájením léčby využít kryoprezervaci spermií a v průběhu léčby a rok po jejím ukončení nemají zplodit potomka (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Specifické interakce s thiotepou

Živé virové a bakteriální vakcíny nesmějí být podávány pacientům, kterým je podávána imunosupresivní chemoterapeutická látka, přičemž mezi přerušáním léčby a očkováním musí být nejméně tři měsíce odstup.

Má se za to, že thiotepa je metabolizována pomocí CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání s inhibitory CYP2B6 (například klopidoogrem a tiklopidinem) nebo CYP3A4 (například azolovými antimykotiky, makrolidy, jako je erythromycin, klarithromycin, telithromycin, a inhibitory proteázy) může zvýšit plazmatické koncentrace thiotepy a potenciálně snížit koncentrace aktivního metabolitu TEPA. Současné podávání induktorů cytochromu P450 (jako je rifampicin, karbamazepin a fenobarbital) může zvýšit metabolismus thiotepy a vést k nárůstu plazmatických koncentrací aktivního metabolitu. V průběhu současného podávání thiotepy a těchto léčivých přípravků je tudíž třeba pacienty pečlivě klinicky monitorovat.

Thiotepa je slabý inhibitor CYP2B6, a může tím potenciálně zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných pomocí CYP2B6, jako je ifosfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz a cyklofosamid. CYP2B6 katalyzuje metabolickou přeměnu cyklofosmidu na jeho aktivní formu 4-hydroxycyklofosamid (4-OHCP), a souběžné podávání thiotepy může tudíž vést ke snížení koncentrací aktivního 4-OHCP. V průběhu souběžného podávání thiotepy a těchto léčivých přípravků je tudíž třeba provádět klinické sledování.

Kontraindikace souběžného používání

Vakcína proti žluté zimnici: riziko fatálního generalizovaného vakcínou vyvolaného onemocnění.

Obecně platí, že živé virové a bakteriální vakcíny nesmějí být podávány pacientům, kterým je podávána imunosupresivní chemoterapeutická látka, přičemž mezi přerušáním léčby a očkováním musí být nejméně tři měsíce odstup.

Současné používání se nedoporučuje

Živé atenuované vakcíny (vyjma žluté zimnice): riziko systémového onemocnění s možným fatálním vyústěním. Toto riziko se zvyšuje u pacientů s imunosupresí v důsledku jejich primárního onemocnění.

Pokud je to možné, je třeba použít místo těchto vakcín inaktivovanou virovou vakcínu (poliomyelitida).

Fenytoin: riziko exacerbace křečí vznikající v důsledku snížené absorpce fenytoinu v trávicím traktu, jež je způsobena cytotoxickými léčivými přípravky, nebo riziko zvýšené toxicity a ztráty účinnosti cytotoxického léčivého přípravku v důsledku fenytoinem zvýšeného jaterního metabolismu.

Současné používání je nutno zvážit

Cyklosporin, takrolimus: excesivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferativního onemocnění.

Alkylační chemoterapeutické látky, včetně thiotepy, inhibují plazmatickou pseudocholinesterázu o 35 % až 70 %. Působení sukcinylcholinu může být prodlouženo o 5 až 15 minut.

Thiotepa nesmí být podávána současně s cyklofosfamidem, jsou-li oba léčivé přípravky používány ve stejné přípravné fázi léčby. Přípravek Thiotepa Riemser musí být podán po ukončení všech cyklofosfamidových infuzí.

Současné používání thiotepy a jiných myelosupresivních nebo myelotoxických látek (tj. cyklofosfamidu, melfalanu, busulfanu, fludarabinu a treosulfanu) může znásobit riziko hematologických nežádoucích účinků z důvodu překrývajících se profilů toxicity těchto léčivých přípravků.

Interakce charakteristické pro všechny cytotoxické léčivé přípravky

Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy u pacientů s maligním nádorovým onemocněním se často používá antikoagulační léčba. Vysoká intraindividuální variabilita koagulačního stavu u pacientů s maligním nádorovým onemocněním a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií vyžaduje vyšší frekvenci monitorování INR (International Normalised Ratio), pokud bylo rozhodnuto léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě minimálně 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby je třeba provést těhotenský test. Pacienti mužského pohlaví nemají v průběhu léčby a ještě minimálně 3 měsíce po jejím ukončení léčby zplodit potomka (viz bod 5.3).

Těhotenství

O použití thiotepy v období těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje. V předklinických studiích bylo prokázáno, že thiotepa – stejně jako většina alkylačních látek – způsobuje embryofetální letalitu a teratogenitu (viz bod 5.3). Thiotepa je proto během těhotenství kontraindikována.

Kojení

Není známo, zda se thiotepa/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k jejím farmakologickým vlastnostem a možné toxicitě pro kojené novorozence/děti je kojení v průběhu léčby thiotepou kontraindikováno.

Fertilita

Stejně jako většina alkylačních látek může thiotepa narušit mužskou a ženskou fertilitu. Pacienti mužského pohlaví mají před zahájením léčby využít kryoprezervaci spermií (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Thiotepa Riemser má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je pravděpodobné, že určité nežádoucí účinky thiotepy, jako je závrať, bolest hlavy a rozmazané vidění, mohou tyto činnosti ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost thiotepy byla vyhodnocena pomocí přehledu nežádoucích příhod hlášených ve zveřejněných údajích z klinických studií. V těchto studiích dostával celkový počet 6 588 dospělých pacientů a 902 pediatrických pacientů thiotepu v přípravné fázi léčby před transplantací hematopoetických progenitorových buněk.

Závažné toxicity zahrnující krevní, jaterní a dýchací systém byly považovány za očekávané následky přípravného režimu a transplantace. Zahrnují infekce a reakci štěpu proti hostiteli (GVHD), které i přes svou nepřímou souvislost byly hlavními příčinami morbiditu a mortality, obzvláště u alogenní HPCT. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v rozdílných přípravných léčebných režimech s thiotepou jsou: infekce, cytopenie, akutní reakce štěpu proti hostiteli a chronická reakce štěpu proti hostiteli, gastrointestinální poruchy, hemoragická cystitida a zánět sliznice.

Leukoencefalopatie

U dospělých a pediatrických pacientů po četných předchozích chemoterapiích, včetně léčby methotrexátem a radioterapie, byly po léčbě thiotepou hlášeny případy leukoencefalopatie. Některé případy byly smrtelné.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Dospělí

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s léčebnými režimy obsahujícími thiotepu, hlášené u dospělých pacientů ve více než jen v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. V každé skupině jsou frekvence nežádoucích účinků seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace	Zvýšená náchylnost k infekcím Seps		Syndrom toxického šoku	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Sekundární malignity související s léčbou		
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anemie Pancytopenie Granulocytopenie			
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce štěpu proti hostiteli Chronická reakce štěpu proti hostiteli	Přecitlivělost		
Endokrinní poruchy		Hypopituitarismus		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Snížená chuť k jídlu Hyperglykemie			
Psychiatrické poruchy	Stav zmatenosti Změny psychiky	Úzkost	Delirium Nervozita Halucinace Neklid	

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy Rozmazané vidění Encefalopatie Křeče Parestézie	Intrakraniální aneurysma Extrapyramidové poruchy Kognitivní poruchy Mozkové krvácení		Leuko-encefalopatie
Poruchy oka	Konjunktivitida	Katarakta		
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršení sluchu Ototoxicita Tinitus			
Srdeční poruchy	Arytmie	Tachykardie Srdeční selhání	Kardiomyopatie Myokarditida	
Cévní poruchy	Lymfedém Hypertenze	Hemoragie Embolie		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Syndrom idiopatické pneumonie Epistaxe	Plicní edém Kašel Pneumonitida	Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Ezofagitida Zvracení Průjem Dyspepsie Bolest břicha Enteritida Kolitida	Zácpa Gastrointestinální perforace Ileus	Gastrointestinální vředy	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní jaterní choroba Hepatomegalie Žloutenka			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Pruritus Alopecie	Erytém	Poruchy pigmentace Erythrodermická psoriáza	Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad Myalgie Artralgie			
Poruchy ledvin a močových cest	Hemoragická cystitida	Dysurie Oligurie Renální selhání Cystitida Hematurie		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Azoospermie Amenorea Vaginální krvácení	Menopauzální příznaky Ženská neplodnost Mužská neplodnost		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka Astenie Zimnice Generalizovaný edém Zánět v místě vpichu Bolest v místě vpichu Zánět sliznic	Multiorgánové selhání Bolest		
Vyšetření	Hmotnost zvýšená Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina aminotransferáz Zvýšená hladina amylázy v krvi	Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Zvýšená hladina gamaglutamyl-transferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy		

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky považované za účinky, jež mají přinejmenším možnou souvislost s léčebnými režimy obsahujícími thiotepu, hlášené u pediatrických pacientů ve více než jen v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. V každé skupině jsou frekvence nežádoucích účinků seřazeny dle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace	Zvýšená náchylnost k infekcím Sepse	Trombocytopenická purpura	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Sekundární malignity související s léčbou	
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anemie Pancytopenie Granulocytopenie		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Poruchy imunitního systému	Akutní reakce štetu proti hostiteli Chronická reakce štetu proti hostiteli		
Endokrinní poruchy	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypotyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Hyperglykemie		
Psychiatrické poruchy	Změny psychiky	Duševní poruchy způsobené celkovým zdravotním stavem	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Encefalopatie Křeče Krvácení do mozku Porucha paměti Paréza	Ataxie	Leuko-encefalopatie
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršení sluchu		
Srdeční poruchy	Srdeční zástava	Kardiovaskulární nedostatečnost Srdeční selhání	
Cévní poruchy	Hemoragie	Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Pneumonitida	Syndrom idiopatické pneumonie Plicní hemoragie Plicní edém Epistaxe Hypoxie Zástava dýchání	Pulmonální arteriální hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Stomatitida Zvracení Průjem Bolest břicha	Enteritida Střevní obstrukce	
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní jaterní choroba	Jaterní selhání	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Erytém Olupování kůže Poruchy pigmentace		Závažné toxické kožní reakce, včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Retardace růstu		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močového měchýře	Renální selhání Hemoragická cystitida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka Zánět sliznic Bolest Multiorgánové selhání		
Vyšetření	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina aminotransferáz Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy Zvýšená hladina alaninamino-transferázy	Zvýšená hladina močoviny v krvi Abnormální hodnoty krevních elektrolytů Poměr protrombinového času zvýšený	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné zkušenosti s předávkováním thiotepou. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, které lze očekávat v případě předávkování, jsou myeloablace a pancytopenie. Proti thiotepě není známo žádné antidotum.

Je třeba pečlivě sledovat hematologický stav a, je-li to z lékařského hlediska indikováno, zavést důkladná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, alkylační látky, ATC kód: L01AC01

Mechanismus účinku

Thiotepa je polyfunkční cytotoxická látka chemicky a farmakologicky příbuzná s dusíkatým yperitem. Radiomimetické působení thiotepy se pravděpodobně odehrává pomocí uvolnění ethyleniminových radikálů, které, jako v případě léčby ozařováním, narušují vazby DNA, např. alkylací guaninu na N-7, rozbitím vazby mezi purinovou bází a cukrem a uvolněním alkylovaného guaninu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravná fáze léčby musí zabezpečit cytoredukcí a v ideálním případě vymýcení onemocnění. U thiotepy představuje odstranění kostní dřeně toxicitu, která omezuje její dávku, což dovoluje významně navýšit dávku s infuzí autologní HPCT. U alogenní HPCT musí být přípravná fáze léčby dostatečně imunosupresivní a myeloablativní, aby překonala reakci štěpu proti hostiteli. V důsledku vysoce myeloablativních vlastností zvyšuje thiotepa u příjemce imunosupresi a myeloablaci, a tím zesiluje přihojení štěpu (engraftment). To vyvažuje ztrátu účinků reakce štěpu proti leukemii související s reakcí štěpu proti hostiteli. Jako alkylační činidlo vyvolává thiotepa nejsilnější inhibici růstu nádorových buněk *in vitro* s nejmenším zvýšením koncentrace léčivého přípravku. V důsledku

nepřítomnosti extramedulární toxicity i přes navyšování dávky nad dávky myelotoxické je thiotepa používána po desetiletí v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky před autologní a alogenní HPCT. Výsledky publikovaných klinických studií podporujících účinnost thiotepy jsou shrnuty:

AUTOLOGNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná fáze léčby, v níž je použita thiotepa, je myeloablativní.

Přežití bez známek choroby (DFS): Po pěti letech bylo hlášeno očekávaných 43 %, což potvrzuje, že přípravná fáze léčby s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinným léčebným postupem v léčbě pacientů s hematologickými onemocněními.

Relaps: ve všech přípravných fázích léčby s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů (znovuvzplanutí) po více než 1 roce 60 % nebo nižší, což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost. V některých hodnocených přípravných fázích léčby byl výskyt relapsů nižší než 60 % rovněž hlášen po pěti letech.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo v rozmezí od 29 % do 87 % s fází následného sledování od 22 až do 63 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 2,5 % do 29 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 21 % po 1 roce, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby zahrnující thiotepu pro autologní HPCT u dospělých pacientů s hematologickými onemocněními.

Solidní nádory

Engraftment: bylo prokázáno, že přípravná fáze léčby, v níž je použita thiotepa, je myeloablativní.

Přežití bez známek choroby (DFS): hlášená procenta s následným sledováním delším než 1 rok potvrzují, že přípravná fáze léčby s použitím thiotepy následovaná autologní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů se solidními nádory.

Relaps: ve všech přípravných fázích léčby s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů (znovuvzplanutí) po více než 1 roce nižší než 60 %, což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost. V některých případech byl hlášený výskyt relapsů 35 % po pěti letech a 45 % po šesti letech.

Celkové přežití: celkové přežití se pohybovalo v rozmezí od 30 % do 87 % s fází následného sledování od 11,7 do 87 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 2 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 7,4 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro autologní HPCT u dospělých pacientů se solidními nádory.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: přihojení štěpu (engraftment) bylo dosaženo (92 %-100 %) ve všech hlášených přípravných fázích léčby a má se za to, že k němu došlo v očekávanou dobu. Lze proto vyvodit, že přípravná fáze léčby s použitím thiotepy je myeloablativní.

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD): všechny hodnocené přípravné fáze léčby zajistily nízký výskyt akutní reakce štěpu proti hostiteli stupně III-IV (od 4 % do 24 %).

Přežití bez známek choroby (DFS): hlášená procenta s následným sledováním od 1 do 5 let potvrzují, že přípravná fáze s použitím thiotepy následovaná alogenní HPCT je účinnou volbou v léčbě pacientů s hematologickými onemocněními.

Relaps: ve všech přípravných fázích léčby s použitím thiotepy byl hlášený výskyt relapsů (znovuvzplanutí) po více než 1 roce nižší než 40 % (což bylo lékaři považováno za hranici prokazující účinnost). V některých případech byl výskyt relapsů nižší než 40 % hlášený rovněž po 5 letech a 10 letech.

Celkové přežití: celkové přežití se pohybovalo v rozmezí od 31 % do 81 % s fází následného sledování od 7,3 až do 120 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny nízké hodnoty, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou u alogenní HPCT u dospělých pacientů s hematologickými onemocněními.

AUTOLOGNÍ HPCT

Solidní nádory

Engraftment: byl dosažen ve všech hlášených přípravných fázích s thiotepou.

Přežití bez známek choroby (DFS): v následném sledování probíhajícím po dobu od 36 do 57 měsíců se DFS ve sledovaných studiích pohybovalo v rozmezí od 46 % do 70 %. Vzhledem k tomu, že všichni pacienti byli léčeni pro vysoce rizikové solidní nádory, výsledky DFS potvrzují, že přípravné fáze léčby s thiotepou následované autologní HPCT jsou účinnými léčebnými postupy v léčbě pediatrických pacientů se solidními nádory.

Relaps: ve všech hlášených přípravných fázích s thiotepou se výskyt relapsů po 12 až 57 měsících pohyboval v rozmezí od 33 % do 57 %. Vzhledem k tomu, že všichni pacienti mají rekurenci solidního nádoru nebo jeho špatnou prognózu, podporují tyto hodnoty účinnost přípravných fází založených na thiotepě.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo v rozmezí od 17 % do 84 % s fází následného sledování od 12,3 až do 99,6 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 26,7 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 18 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro autologní HPCT u pediatrických pacientů se solidními nádory.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Engraftment: přihojení štěpu (engraftment) bylo dosaženo ve všech hodnocených přípravných režimech s thiotepou s poměrem úspěšnosti 96 %-100 %. Hematologická obnova nastává v očekávané době.

Přežití bez známek choroby (DFS): bylo hlášeno 40 %-75 % s následným sledováním delším než 1 rok. Výsledky DFS potvrzují, že přípravné fáze léčby s thiotepou následované alogenní HPCT jsou účinnými léčebnými postupy v léčbě pediatrických pacientů s hematologickými onemocněními.

Relaps: ve všech hlášených přípravných režimech s thiotepou byl výskyt relapsů v rozmezí 15 %-44 %. Tyto údaje potvrzují účinnost přípravných režimů založených na thiotepě u všech hematologických onemocnění.

Celkové přežití (OS): celkové přežití se pohybovalo v rozmezí od 50 % do 100 % s fází následného sledování od 9,4 až do 121 měsíců.

Mortalita v souvislosti s léčbou (RRM) a peritransplantační mortalita (TRM): byly hlášeny hodnoty RRM v rozmezí od 0 % do 2,5 %. Hodnoty TRM byly v rozmezí od 0 % do 30 %, což potvrzuje bezpečnost přípravné fáze léčby s thiotepou pro alogenní HPCT u pediatrických pacientů s hematologickými onemocněními.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Thiotepa je nespolehlivě absorbována z gastrointestinálního traktu: nestabilita v kyselém prostředí znemožňuje podávat thiotepu perorálně.

Distribuce

Thiotepa je vysoce lipofilní látka. Po intravenózním podání se plazmatické koncentrace léčivé látky hodí pro dvoukompartmentový model s rychlou distribuční fází. Distribuční objem thiotepy je velký a je udáván v rozmezí od 40,8 l/m² do 75 l/m², což ukazuje na distribuci do celkové tělesné tekutiny. Zdánlivý distribuční objem thiotepy se jeví jako nezávislý na podané dávce. Volná frakce nevázaná na bílkoviny v plazmě činí 70-90 %; byla zaznamenána nevýznamná vazba thiotepy na gama-globulin a minimální vazba na albumin (10-30 %).

Po intravenózním podání je expozice léčivého přípravku v mozkomíšním moku téměř shodná s expozicí v plazmě; průměrná hodnota poměru AUC v mozkomíšním moku a plazmě je pro thiotepu 0,93. Koncentrace TEPA, prvního zaznamenaného aktivního metabolitu thiotepy, v mozkomíšním moku a plazmě převyšuje koncentrace původní sloučeniny.

Biotransformace

Thiotepa podléhá rychlému a rozsáhlému jaternímu metabolismu a metabolity mohou být zjištěny v moči během 1 hodiny po infuzi. Metabolity jsou aktivní alkylační činidla, ale jejich roli v protinádorovém působení thiotepy je třeba ještě objasnit. Thiotepa podléhá oxidativní desulfuraci izoenzymy CYP2B a CYP3A cytochromu P450 na hlavní a aktivní metabolit TEPA (triethylenefosforamid). Celkové vyloučené množství thiotepy a jejích identifikovaných metabolitů odpovídá za 54-100 % celkové alkylační aktivity, což naznačuje přítomnost dalších alkylujících metabolitů. Během přeměny GSH konjugátů na N-acetylcysteinové konjugáty jsou vytvořeny GSH, cysteinylglycin a cysteinové konjugáty. Tyto metabolity se nenacházejí v moči a, pokud jsou vytvořeny, jsou pravděpodobně vylučovány žlučí nebo jsou jako přechodné metabolity rychle přeměněny na thiotepa-merkapturát.

Eliminace

Celková clearance thiotepy se pohybuje v rozmezí od 11,4 do 23,2 l/hod/m². Eliminační poločas kolísá od 1,5 do 4,1 hodin. Identifikované metabolity TEPA, monochlorotepa a thiotepa-merkapturát jsou všechny vylučovány močí. Thiotepa je téměř úplně vyloučena v moči po 6 hodinách a TEPA po 8 hodinách. Průměrný podíl thiotepy a jejích metabolitů v moči je 0,5 % pro nezměněný léčivý přípravek a monochlorotepa a 11 % pro TEPA a thiotepa-merkapturát.

Linearita/nelinearita

Neexistuje žádný jasný důkaz saturace mechanismu metabolické clearance ve vysokých dávkách thiotepy.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika vysoké dávky thiotepy u dětí ve věku od 2 do 12 let se nejeví jako odlišná od hodnot zaznamenaných u dětí, kterým bylo podáváno 75 mg/m², nebo u dospělých, jimž byly podávány stejné dávky.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na eliminaci thiotepy nebyl stanoven.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na metabolismus a eliminaci thiotepy nebyl stanoven.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání nebyly provedeny. Bylo prokázáno, že thiotepa je *in vitro* a *in vivo* genotoxická, a kancerogenní u myši a potkanů. Prokázalo se, že thiotepa snižuje fertilitu a ovlivňuje spermatogenezi u samců myši a poškozuje ovariální funkci u samic myši. Byla teratogenní u myši a potkanů a fetoleální u králíků. Tyto účinky byly pozorovány u dávek nižších, než jsou dávky používané u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Přípravek Thiotepa Riemser je v kyselém prostředí nestálý.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 18 měsíců

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 24 měsíců

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita přípravku před použitím po rekonstituci byla prokázána po dobu 8 hodin při uchovávání při teplotě 2-8 °C.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita přípravku před použitím po naředění byla prokázána po dobu 24 hodin při uchovávání při teplotě 2-8 °C a po dobu 4 hodin při uchovávání při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a běžně by doba neměla být delší než výše uvedené hodnoty, pokud ředění proběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a přepravujte chlazené (2-8 °C).
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s bromobutylovou zátkou obsahující 15 mg thiotepy.

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s bromobutylovou zátkou obsahující 100 mg thiotepy.

Balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava přípravku Thiotepa Riemser

Je třeba dodržovat postupy pro řádné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a pro jejich likvidaci. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek je při zacházení a přípravě roztoků přípravku Thiotepa Riemser zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo náhodnému kontaktu s kůží nebo sliznicemi.

V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit místní reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku roztoku thiotepy s pokožkou, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou.

Rekonstituce

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Thiotepa Riemser musí být rekonstituován v 1,5 ml sterilní vody pro injekci.

Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky natáhněte 1,5 ml sterilní vody pro injekci.

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Thiotepa Riemser musí být rekonstituován v 10 ml sterilní vody pro injekci.

Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky natáhněte 10 ml sterilní vody pro injekci.

Vstříkněte obsah stříkačky do injekční lahvičky skrze gumovou zátku.

Odstraňte stříkačku a jehlu a ručně promíchejte opakovaným převrácením lahvičky.

Použijte pouze bezbarvý roztok bez jakýchkoli částic. Rekonstituované roztoky mohou příležitostně vykazovat opalizaci; takové roztoky mohou být přesto podávány.

Další ředění v infuzním vaku

Rekonstituovaný roztok je hypotonický a musí být před podáním dále naředěn v 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (nebo v 1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg) nebo v takovém objemu injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby byla získána konečná koncentrace přípravku Thiotepa Riemser mezi 0,5 a 1 mg/ml.

Podání

Infuzní roztok přípravku Thiotepa Riemser je třeba vizuálně zkontrolovat před podáním ohledně obsahu částic. Roztoky obsahující sraženiny je třeba zlikvidovat.

Před každou infuzí a po každé infuzi je třeba zavedený katétr propláchnout přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Infuzní roztok musí být podáván pacientům pomocí infuzního setu s in-line filtrem 0,2 µm. Filtrování nemění účinnost roztoku.

Likvidace

Přípravek Thiotepa Riemser je pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. března 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Thiotepa Riemsler 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
thiotepum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje thiotepum 15 mg. Po rekonstituci v 1,5 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml thiotepum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Určeno pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka.

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci použijte do 8 hodin, pokud je uchováván v chladničce.
Po naředění použijte do 24 hodin, pokud je uchováván v chladničce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte chlazené (2-8 °C). Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlín
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1536/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát
thiotepum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Cytotoxická látka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

15 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Thiotepa Riemsler 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
thiotepum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje thiotepum 100 mg. Po rekonstituci v 10 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml thiotepum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Určeno pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka.

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci použijte do 8 hodin, pokud je uchováván v chladničce.
Po naředění použijte do 24 hodin, pokud je uchováván v chladničce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte chlazené (2-8 °C). Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlín
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1536/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát
thiotepum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Cytotoxická látka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

thiotepum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Thiotepa Riemser a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thiotepa Riemser používat
3. Jak se přípravek Thiotepa Riemser používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Thiotepa Riemser uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Thiotepa Riemser a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Thiotepa Riemser je thiotepa, která patří do skupiny léků nazývaných alkylační činidla.

Přípravek Thiotepa Riemser se používá k přípravě pacientů na transplantaci kostní dřeně. Působí tak, že ničí buňky kostní dřeně. Umožní to transplantaci nových buněk kostní dřeně (hematopoetických progenitorových buněk), které pak organismu umožní, aby vytvořil zdravé krevní buňky. Přípravek Thiotepa Riemser je určen k použití u dospělých, dětí a dospívajících.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thiotepa Riemser používat

Nepoužívejte přípravek Thiotepa Riemser

- jestliže jste alergický(á) na thiotepu,
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná,
- jestliže kojíte,
- jestliže je Vám podávána vakcína proti žluté zimnici či vakcíny obsahující živé viry nebo bakterie.

Upozornění a opatření

Upozorněte svého lékaře, jestliže:

- máte potíže s játry nebo ledvinami,
- máte srdeční nebo plicní potíže,
- máte záchvaty/křeče (epilepsii) nebo jste je měl(a) v minulosti (zejména pokud jste léčen(a) fenytoinem nebo fosfenytoinem).

Jelikož přípravek Thiotepa Riemser ničí buňky kostní dřeně, které odpovídají za tvorbu krvinek, budou Vám v průběhu léčby pravidelně prováděny krevní testy ke zjištění počtu krvinek.

K prevenci a zvládnutí infekcí budete muset užívat léky proti infekci (antiinfektiva).

Přípravek Thiotepa Riemser může být příčinou jiného druhu nádoru v budoucnosti. Váš lékař Vám toto riziko objasní.

Další léčivé přípravky a přípravek Thiotepa Riemser

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, sdělte to svému lékaři dříve, než Vám bude přípravek Thiotepa Riemser podán. Přípravek Thiotepa Riemser nesmíte používat během těhotenství.

Ženy i muži používající přípravek Thiotepa Riemser musí v průběhu léčby používat účinné metody antikoncepce. Pacienti mužského pohlaví nemají v průběhu léčby a rok po jejím ukončení zplodit potomka.

Není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do mateřského mléka. Z důvodu bezpečnosti nesmí ženy během léčby přípravkem Thiotepa Riemser kojit.

Přípravek Thiotepa Riemser může zhoršit mužskou a ženskou plodnost. Pacienti mužského pohlaví by se měli před zahájením léčby poradit ohledně konzervace spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je pravděpodobné, že určité nežádoucí účinky thiotepy, jako je závrať, bolest hlavy a rozmazané vidění, mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud si všimnete takových nežádoucích účinků, neříd'te dopravní prostředky nebo neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Thiotepa Riemser používá

Váš lékař vypočte dávku podle povrchu Vašeho těla nebo hmotnosti a podle Vašeho onemocnění.

Jak se přípravek Thiotepa Riemser podává

Přípravek Thiotepa Riemser je podáván kvalifikovaným zdravotnickým personálem po rozředění obsahu jedné injekční lahvičky jako nitrožilní infuze (kapání do žíly). Každá infuze bude trvat 2-4 hodiny.

Četnost podání

Infuze budete dostávat každých 12 nebo 24 hodin. Délka léčby může trvat až 5 dní. Četnost podání a délka léčby závisí na Vašem onemocnění.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky léčby přípravkem Thiotepa Riemser nebo transplantačního postupu mohou zahrnovat

- snížení počtu krvinek v krvi (zamýšlený účinek léku při přípravě na transplantační infuzi),
- infekce,
- poruchy jater včetně ucpání jaterní žíly,
- štěp bojuje s Vaším tělem (reakce štěpu proti hostiteli),
- dýchací komplikace.

Váš lékař bude pravidelně sledovat počet krvinek a jaterní enzymy, aby tyto příhody odhalil a zvládl.

Další nežádoucí účinky přípravku Thiotepa Riemser, které se mohou vyskytnout s určitými četnostmi, jsou uvedeny níže:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- zvýšená náchylnost k infekcím
- zánětlivý stav celého těla (sepsa)
- snížený počet bílých krvinek, krevních destiček a červených krvinek (anémie)
- transplantované buňky bojují s Vaším tělem (reakce štěpu proti hostiteli)
- závrať, bolest hlavy, rozmazané vidění
- nekontrolované třesení těla (křeče)
- pocit brnění, píchání nebo znecitlivění (parestázie)
- částečná ztráta pohyblivosti
- zástava srdce
- pocit na zvracení, zvracení, průjem
- zánět ústní sliznice (mukositida)
- podrážděný žaludek, jícen, střevo
- zánět tlustého střeva
- anorexie, snížená chuť k jídlu
- vysoká hladina glukózy v krvi
- kožní vyrážka, svědění, olupování kůže
- porucha kožní pigmentace (neplést se žloutenkou – viz níže)
- zčervenání kůže (erytém)
- vypadávání vlasů
- bolest zad a břicha, bolest
- bolest svalů a kloubů
- abnormální elektrická aktivita v srdci (arytmie)
- zánět plicní tkáně
- zvětšení jater
- změny funkcí orgánů
- ucpání jaterní žíly (venookluzivní choroba, VOD)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- zhoršení sluchu
- ucpání lymfatických cest
- vysoký krevní tlak
- zvýšené hladiny jaterních, ledvinných a trávicích enzymů
- abnormální hodnoty krevních elektrolytů
- přírůstek hmotnosti
- horečka, celková slabost, třesavka
- krvácení (hemoragie)
- krvácení z nosu
- celkové otoky způsobené zadržováním tekutin (edém)
- bolest nebo zánět v místě vpichu
- infekce očí (zánět spojivek)
- snížení počtu spermií
- krvácení z pochvy
- vynechávání menstruačního krvácení (amenorea)
- ztráta paměti
- opoždění v hmotnostním a výškovém růstu
- špatná funkce močového měchýře
- nedostatečná tvorba testosteronu
- nedostatečná tvorba hormonu štítné žlázy
- snížená činnost hypofýzy (podvěsku mozkového)
- stav zmatenosti

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- úzkost, zmatenost
- abnormální vydutí jedné z mozkových tepen (nitrolebeční aneurysma)
- zvýšená hladina kreatininu
- alergické reakce
- ucpání krevních cév (embolie)
- poruchy srdečního rytmu
- srdeční nedostatečnost
- kardiovaskulární nedostatečnost
- nedostatek kyslíku
- hromadění tekutiny v plicích (plicní edém)
- plicní krvácení
- zástava dýchání
- krev v moči (hematurie) a středně závažná nedostatečnost ledvin
- zánět močového měchýře
- nepříjemné pocity při močení a snížená tvorba moči (dysurie a oligurie)
- zvýšené množství dusíkatých sloučenin v krevním řečišti
- katarakta (šedý zákal oka)
- jaterní nedostatečnost
- krvácení do mozku
- kašel
- zácpa a žaludeční nevolnost
- ucpání střev
- proděravění žaludku
- změny svalového napětí
- hrubý nedostatek koordinace svalových pohybů
- modřiny způsobené nízkým počtem krevních destiček
- menopauzální příznaky
- nádory (další primární malignity)
- abnormální funkce mozku
- mužská a ženská neplodnost

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

- zánět a odlupování kůže (erytrodermická lupénka)
- delirium, nervozita, halucinace, neklid
- vředy v žaludku a střevech
- zánět srdeční svalové tkáně (myokarditida)
- abnormální stav srdečního svalu (kardiomyopatie)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit četnost)

- zvýšený krevní tlak v plicních tepnách (cévách) (pulmonální arteriální hypertenze)
- závažné poškození kůže (např. vážné léze, puchýře atd.), které může zasahovat celý povrch těla a dokonce ohrožovat život
- poškození části mozku (tzv. bílé hmoty), které může dokonce ohrožovat život (leukoencefalopatie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Thiotepa Riemser uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a převázejte chlazené (2-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Po rekonstituci je přípravek stabilní po dobu 8 hodin, je-li uchováván při teplotě 2-8 °C.

Po naředění je přípravek stabilní po dobu 24 hodin, je-li uchováván při teplotě 2-8 °C, a po 4 hodiny, pokud je uchováván při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Thiotepa Riemser obsahuje

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

- Léčivou látkou je thiotepum. Jedna injekční lahvička obsahuje thiotepum 15 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml thiotepum 10 mg (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

- Léčivou látkou je thiotepum. Jedna injekční lahvička obsahuje thiotepum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml thiotepum 10 mg (10 mg/ml).
- Přípravek Thiotepa Riemser neobsahuje žádné jiné pomocné látky.

Jak přípravek Thiotepa Riemser vypadá a co obsahuje toto balení

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Thiotepa Riemser je bílý krystalický prášek dodávaný ve skleněné injekční lahvičce obsahující thiotepum 15 mg.

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Thiotepa Riemser je bílý krystalický prášek dodávaný ve skleněné injekční lahvičce obsahující thiotepum 100 mg.

Jedna krabice obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlín
Německo

Výrobce

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD NA PŘÍPRAVU

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
thiotepum

Přečtěte si tento návod před přípravou a podáním přípravku Thiotepa Riemser.

1. ÚPRAVA BALENÍ

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Přípravek Thiotepa Riemser je dodáván jako 15 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Přípravek Thiotepa Riemser je dodáván jako 100 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.

Přípravek Thiotepa Riemser musí být před podáním rekonstituován a naředěn.

2. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI PŘÍPRAVKU A PRO ZACHÁZENÍ S NÍM

Obecně

Zacházení s protinádorovými léčivými přípravky (cytostatiky) a jejich likvidace mají probíhat podle stanoveného protokolu. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním. Stejně jako u jiných cytotoxických látek je při zacházení a přípravě roztoků přípravku Thiotepa Riemser zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo náhodnému kontaktu s kůží nebo sliznicemi. V souvislosti s náhodným kontaktem s thiotepou se mohou objevit místní reakce. Proto se doporučuje při přípravě infuzního roztoku používat rukavice. Dojde-li k náhodnému styku roztoku thiotepy s pokožkou, musí být zasažené místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Pokud dojde k náhodnému kontaktu thiotepy se sliznicemi, je třeba je důkladně opláchnout vodou.

Výpočet dávky přípravku Thiotepa Riemser

Přípravek Thiotepa Riemser je podáván v rozdílných dávkách, v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky před konvenční transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u pacientů s hematologickým onemocněním nebo se solidními nádory.

Dávkování přípravku Thiotepa Riemser je u dospělých a pediatrických pacientů prováděno podle typu HPCT (autologní nebo alogenní) a podle onemocnění.

Dávkování u dospělých

AUTOLOGNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před

autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LYMFOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 300 mg/m²/den (8,10 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 900 mg/m² (24,32 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LYMFOM CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY (CNS)

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

KARCINOM PRSU

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 120 mg/m²/den (3,24 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 5 po sobě následujících dní před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 800 mg/m² (21,62 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (3,38 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 až 4 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

OVARIÁLNÍ KARCINOM

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 500 mg/m² (13,51 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

NÁDORY ZÁRODEČNÝCH BUNĚK

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (4,05 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (6,76 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 750 mg/m² (20,27 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po

sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LYMFOM

Doporučená dávka u lymfomu je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

MNOHOČETNÝ MYELOM

Doporučená dávka je 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 185 mg/m² (5 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LEUKEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 185 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 481 mg/m²/den (13 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 555 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

TALASEMIE

Doporučená dávka je 370 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 370 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

Dávkování u pediatrických pacientů

AUTOLOGNÍ HPCT

Solidní nádory

Doporučená dávka u solidních nádorů se pohybuje v rozmezí od 150 mg/m²/den (6 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 2 až 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

NÁDORY CNS

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) do 350 mg/m²/den (14 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 3 po sobě následující dny před autologní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 1 050 mg/m² (42 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

ALOGENNÍ HPCT

Hematologická onemocnění

Doporučená dávka u hematologických onemocnění se pohybuje v rozmezí od 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) a je rozdělená do jedné nebo dvou denních infuzí, podávaných v závislosti na kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky 1 až 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

LEUKEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

TALASEMIE

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od 200 mg/m²/den (8 mg/kg/den) do 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělených do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

REFRAKTERNÍ CYTOPENIE

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 3 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 375 mg/m² (15 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Doporučená dávka je 125 mg/m²/den (5 mg/kg/den) v jedné denní infuzi, podávané 2 po sobě následující dny před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

SRPKOVITÁ ANEMIE

Doporučená dávka je 250 mg/m²/den (10 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních infuzí podávaných před alogenní HPCT, bez překročení celkové maximální kumulativní dávky 250 mg/m² (10 mg/kg) během celé přípravné fáze léčby.

Rekonstituce

Thiotepa Riemser 15 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Thiotepa Riemser musí být rekonstituován v 1,5 ml sterilní vody pro injekci.

Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky natáhněte 1,5 ml sterilní vody pro injekci.

Thiotepa Riemser 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Thiotepa Riemser musí být rekonstituován v 10 ml sterilní vody pro injekci.

Při použití injekční stříkačky s jehlou asepticky natáhněte 10 ml sterilní vody pro injekci.

Vstříkněte obsah stříkačky do injekční lahvičky skrze gumovou zátku.

Odstraňte stříkačku a jehlu a ručně promíchejte opakovaným převrácením lahvičky.

Použijte pouze bezbarvý roztok bez jakýchkoli částic. Rekonstituované roztoky mohou příležitostně vykazovat opalizaci; takové roztoky mohou být přesto podávány.

Další ředění v infuzním vaku

Rekonstituovaný roztok je hypotonický a musí být před podáním dále naředěn v 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (nebo v 1 000 ml, pokud je dávka vyšší než 500 mg) nebo v takovém objemu injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby byla získána konečná koncentrace přípravku Thiotepa Riemser mezi 0,5 a 1 mg/ml.

Podání

Infuzní roztok přípravku Thiotepa Riemser je třeba vizuálně zkontrolovat před podáním ohledně obsahu částic. Roztoky obsahující sraženiny je třeba zlikvidovat.

Infuzní roztok musí být podáván pacientům pomocí infuzního setu s in-line filtrem 0,2 µm. Filtrování nemění účinnost roztoku.

Přípravek Thiotepa Riemser je třeba podávat asepticky jako 2-4hodinovou infuzi při pokojové teplotě (cca 25 °C) a za normálních světelných podmínek.

Před každou infuzí a po každé infuzi je třeba zavedený katétr propláchnout přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidace

Přípravek Thiotepa Riemser je pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.