

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal pulbriga sisaldab 15 mg tiotepat.

Pärast 1,5 ml süsteveega lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal pulbriga sisaldab 100 mg tiotepat.

Pärast 10 ml süsteveega lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kristalliline pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Thiotepa Riemser on näidustatud koos teiste kemoterapeutikumidega:

- ettevalmistava ravina kas koos kogu keha kiiritamisega või ilma selleta enne allogeenset või autoloogset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT, *haematopoietic progenitor cell transplantation*) hematoloogiliste haiguste korral täiskasvanutele ja lastele;
- kui kõrgdoosis keemiaravi koos HPCTga on asjakohane soliidtuumorite raviks täiskasvanutele ja lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Thiotepa Riemseri manustamine võib toimuda üksnes vereloome eellasrakkude siirdamise ettevalmistava ravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Thiotepa Riemserit manustatakse erinevates annustes koos teiste kemoterapeutikumidega enne vereloome eellasrakkude siirdamist patsientidele, kellel on hematoloogiline haigus või soliidtuumor.

Thiotepa Riemseri annustamine täiskasvanutel ja lastel sõltub HPCT tüübist (autoloogne või allogeenne) ja haigusest.

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2...4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2...4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI LÜMFOOM

Soovitav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Soliidtuumorid

Soovitav annus soliidtuumorite puhul on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 2...5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

RINNANÄÄRMEVÄHK

Soovitav annus on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3...5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 3...4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

MUNASARJAVÄHK

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 500 mg/m² (13,51 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SUGURAKKUDE KASVAJAD

Soovitav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguanust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1...3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitav annus lümfoomi puhul on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 185 mg/m² (5 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1...2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitav annus on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse kahe igapäevase infusioonina enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Lapsed

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Soliidtuumorid

Soovitav annus soliidtuumorite puhul on 150 mg/m² ööpäevas (6 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2...3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1...3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitav annus on 200 mg/m² ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

REFRAKTAARNE TSÜTOPEENIA

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

GENEETILISED HAIGUSED

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SIRPRAKULINE ANEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Uuringuid neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Et tiotepa ja selle metaboliidid erituvad uriini kaudu vähe, ei soovitata kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel annust muuta. Siiski on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Uuringuid maksakahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Et tiotepa metaboliseerub peamiselt maksa kaudu, on vaja olla ettevaatlik tiotepa kasutamisega maksakahjustusega ja eelkõige raske maksakahjustusega patsientide puhul. Maksanäitajate mõõduvate muutuste korral ei ole annuse muutmine soovitatav (vt lõik 4.4).

Eakad

Tiotepa manustamist eakatel patsientidel ei ole eraldi uuritud. Kliiniliste uuringute käigus manustati ka üle 65 aasta vanustele patsientidele sama kumulatiivne annus nagu teistele patsientidele. Annuse muutmist ei peetud vajalikuks.

Manustamisviis

Thiotepa Riemsers on intravenoosseks kasutamiseks. Seda võib manustada üksnes kvalifitseeritud tervishoiutöötaja intravenoosse infusioonina 2...4 tunni jooksul tsentraalse veeni kateetri kaudu.

Iga 15 mg tiotepa viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks 1,5 ml steriilse süsteveega.

Iga 15 mg tiotepa viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks 10 ml steriilse süsteveega.

Manustamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud viaalide kogumaht enne süstimist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg). Juhul kui laste raviks kasutamisel on annus väiksem kui 250 mg, võib Thiotepa Riemseri lõppkontsentratsiooni 0,5...1 mg/ml saavutamiseks kasutada sobivat kogust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Manustamisele manustamiskõlblikuks muutmise ja edasise lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmnedä paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse ettevalmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Manustamine koos kollapalaviku vaktsiini ning viiruste ja bakterite elusvaktsiinidega (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tiotepa kasutamisel vastavalt soovitatavale annusele ja manustamisskeemile on ravitulemuseks tugeva müelosupressiooni teke kõigil patsientidel. Välja võib areneda raske granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia või nende mis tahes kombinatsioon. Ravi ajal ja kuni täieliku taastumiseni tuleb sageli jälgida täielikku verepilti, kaasa arvatud leukotsüütide valem ja trombotsüütide sisaldus. Vastavalt meditsiinilisele näidustusele tuleb kasutada trombotsüütide ja erütrotsüütide ülekandeid ning kasvufaktoreid, näiteks granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*). Tiotepaga ravimise ajal ja pärast siirdamist on igapäevane leukotsüütide ja trombotsüütide sisalduse määramine soovitatav vähemalt 30 päeva jooksul.

Infektsioonide vältimiseks ja ravimiseks neutropeenia perioodil tuleb kaaluda infektsioonivastaste (antibakteriaalsete, antifungaalsete, antiviraalsete) preparaatide profülaktilist või empiirilist kasutamist.

Tiotepa kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Et tiotepa metabolism toimub peamiselt maksa kaudu, tuleb tiotepa kasutamisel olla ettevaatlik varasema maksafunktsiooni kahjustusega, eriti aga raske maksakahjustusega patsientidel. Nende patsientide ravimisel on hepatotoksiliste toimete varaseks avastamiseks soovitatav siirdamisjärgselt regulaarselt jälgida seerumi transaminaaside ja aluselise fosfataasi aktiivsust ja bilirubiini kontsentratsiooni.

Patsientidel, kes on saanud eelnevalt kiiritusravi, mis on suurem või võrdne kolme tsükli keemiaraviga, või kellele on juba varem tehtud vereloome eellasrakkude siirdamine, võib olla suurem maksaveenide oklusiooni tekke oht (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on esinenud südamehaigusi. Tiotepat saavatel patsientidel tuleb südametööd regulaarselt jälgida.

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on esinenud neeruhaigusi. Tiotepaga ravimise ajal tuleb kaaluda neerufunktsiooni regulaarset jälgimist.

Tiotepa võib põhjustada pulmonaalset toksilisust, mis võib võimendada teiste tsütotoksiliste ainete (busulfaan, fludarabiin ja tsüklofosfamiid) toimet (vt lõik 4.8).

Eelnev aju või kraniospinaalne kiiritusravi võib põhjustada raskeid toksilisi reaktsioone (nt entsefalopaatia).

Patsiendile tuleb selgitada, et tiotepa kui inimestel tuntud kartsinogeeniga kaasneb sekundaarsete pahaloomuliste kasvajate tekkeriski suurenemine.

Kasutamine koos nõrgestatud elusvaktsiinidega (v.a kollapalaviku vaktsiinid), fenütoiini ja fosfenütoiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Tiotepat ei tohi manustada samaaegselt tsüklofosfamiidiga, kui sama ettevalmistav raviskeem sisaldab mõlemat ravimit. Tiotepa Riemserit tuleb manustada pärast tsüklofosfamiidi infusiooni lõppu (vt lõik 4.5).

Tiotepa ja CYP2B6 või CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente kliiniliselt hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Nagu enamik alküülivatest ainetest, võib ka tiotepa kahjustada meeste või naiste fertiilsust. Meespatsiendid peavad enne ravi algust otsima võimalust sperma külmsäilitamiseks ega tohi eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilised koostoimed tiotepaga

Viiruste ja bakterite elusvaktsiine ei tohi manustada patsientidele, kes saavad ravi immunosupressiivse kemoterapeutikumiga, ning ravi lõpetamise ja vaktsineerimise vahele peab jääma vähemalt kolm kuud.

Tiotepa metabolism toimub CYP2B6 ja CYP3A4 kaudu. Koosmanustamine CYP2B6 inhibiitoritega (nt klopidoogreel ja tiklopidiin) või CYP3A4 inhibiitoritega (nt seentevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, ning proteaasi inhibiitorid) võib suurendada tiotepa sisaldust vereplasmas ning vähendada aktiivse metaboliidi TEPA sisaldust vereplasmas. Manustamine koos tsütokroomi P450 indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) võib kiirendada tiotepa metabolismi, mis suurendab aktiivse metaboliidi sisaldust vereplasmas. Seetõttu tuleb tiotepa manustamisel koos nimetatud ravimitega patsiente hoolikalt jälgida.

Tiotepa on CYP2B6 nõrk inhibiitor ja võib seetõttu suurendada CYP2B6 kaudu metaboliseeruvate ainete (nt ifosfamiid, tamoksifeen, bupropioon, efavirens ja tsüklofosfamiid) sisaldust vereplasmas. CYP2B6 katalüüsib tsüklofosfamiidi metaboolset konversiooni selle aktiivseks vormiks 4-hüdroksütsüklofosfamiidiks (4-OHCP, *hydroxycyclophosphamide*) ning selle manustamine koos tiotepaga võib seetõttu vähendada aktiivse 4-OHCP sisaldust. Seepärast tuleb tiotepa manustamise ajal koos nimetatud ravimitega patsienti kliiniliselt jälgida.

Samaaegse kasutamise vastunäidustused

Kollapalaviku vaktsiin: oht surmaga lõppeva vaktsiinist tingitud generaliseerunud haiguse tekkeks.

Üldiselt ei tohi viiruste ja bakterite elusvaktsiine manustada patsiendile, kellele manustatakse immunosupressiivset kemoterapeutikumi, ning ravi lõpetamise ja vaktsineerimise vahele peab jääma vähemalt kolm kuud.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav järgmistel juhtudel

Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a kollapalavik): potentsiaalselt surmaga lõppeva süsteemse haiguse tekke risk. Risk on suurem patsientidel, kelle immuunsus on olemasoleva haiguse tõttu juba vähenenud.

Selle asemel tuleb võimaluse korral (poliomüeliit) kasutada inaktiveeritud viiruse vaktsiini.

Fenütoiin: krampide sagenemise risk, mis tuleneb fenütoiini imendumise vähenemisest seedetraktis, mida põhjustab tsütotoksiline ravim, samuti tsütotoksilise ravimi toksilisuse suurenemise ja efektiivsuse kadumise risk, mis on tingitud fenütoiini maksametabolismi kiirenemisest.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta järgmist

Tsüklosporiin, takroliimus: liigne immunosupressioon koos lümfoproliferatiivse haiguse riskiga.

Alküülivad kemoterapeutikumid, kaasa arvatud tiotepa, pärsvad vereplasma pseudokoliini esteraasi aktiivsust 35...70%. Suktsinüülkoliini mõju võib pikeneda 5...15 minutit.

Tiotepat ei tohi manustada samaaegselt tsüklofosfamiidiga, kui mõlemad ravimid kuuluvad samasse ettevalmistavasse raviskeemi. Thiotepa Riemsarit tuleb manustada pärast tsüklofosfamiidi infusiooni lõppu.

Tiotepa ja teiste müelosupressiivsete või müelotoksiliste ainete (nt tsüklofosfamiid, melfalaan, busulfaan, fludarabiin, treosulfaan) samaaegne kasutamine võib suurendada hematoloogiliste kõrvaltoimete riski, mida põhjustab kõnealuste ravimite toksilisusprofiilide kattumine.

Kõigile tsütotoksilistele ravimitele omased koostoimed

Pahaloomuliste kasvajate korral esineva tromboosiriski suurenemise tõttu on antikoagulantravi kasutamine sage. Kuna pahaloomulise kasvajaga patsientidel on vere hüübivus väga erinev ning võimalikud suukaudsete antikoagulantide ja kemoteraapia koostoimed eeldavad sagedasemat INRi (rahvusvaheline standardiseeritud suhe, *International Normalised Ratio*) kontrollimist patsientidel, keda on otsustatud suukaudsete antikoagulantidega ravida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning enne ravi algust tuleb teha rasedustest. Meespatsiendid ei tohi eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppemist (vt lõik 5.3)

Rasedus

Tiotepa kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Prekliinilised uuringud on näidanud, et tiotepa põhjustab sarnaselt enamikele alküülivatele ainetele embrüo/loote surma ja väärarenguid (vt lõik 5.3). Seetõttu on tiotepa raseduse ajal vastunäidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas tiotepa/metaboliidid erituvad rinnapiima. Ravimi farmakoloogiliste omaduste ja potentsiaalse toksilisuse tõttu rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule on imetamine ravi ajal tiotepaga vastunäidustatud.

Fertiilsus

Nagu enamik alküülivatest ainetest, võib tiotepa kahjustada mehe ja naise fertiilsust. Meespatsiendid peavad otsima enne ravi algust võimalust sperma külmsäilitamiseks (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Thiotepa Riemser mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Neid võivad samuti mõjutada tiotepa teatud kõrvaltoimed, nt pearinglus, peavalu ja ähmane nägemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tiotepa ohutust on uuritud kõrvaltoimete põhjaliku ülevaate alusel, mis on koostatud kliiniliste uuringute avaldatud andmete põhjal. Kõnealustes uuringutes manustati tiotepat vereloome eellasrakkude siirdamist ettevalmistava ravina 6588 täiskasvanud patsiendile ja 902 lapsele.

Hematoloogilisi, maksa- ja hingamissüsteemi raskeid toksilisi toimeid peeti ettevalmistava ravi ja siirdamisprotsessi eeldatavateks tagajärgedeks. Nende tagajärgede hulka kuuluvad infektsioonid ja siiriku peremehevastane reaktsioon haigusena (GvHD, *graft versus host disease*), mis olid eriti allogeense HPCT korral peamised, ent kaudsed haigestumise ja suremuse põhjused.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida tiotepat sisaldavate erinevate ettevalmistavate raviskeemide puhul täheldati, olid infektsioonid, tsütopeenia, äge GvHD ja krooniline GvHD, seedetrakti häired, hemorraagiline tsüstiit ja limaskestapõletik.

Leukoentsefalopaatia

Täiskasvanutel ja lastel, kes olid eelnevalt saanud mitu korda keemiaravi (sh metotreksaadiga ja kiiritusravi), täheldati pärast tiotepaga ravimist leukoentsefalopaatiat. Mõnel juhul lõppes see surmaga.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Täiskasvanud

Kõrvaltoimed, mida peeti vähemalt tõenäoliselt seotuks tiotepat sisaldava ettevalmistava raviga ja mida täheldati täiskasvanud patsientidel ning millest teatati rohkem kui üksikjuhul, on esitatud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa. Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed raskusastme vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele Sepsis		Toksilise šoki sündroom	
Hea- ja pahaloomulised ning täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Raviga seotud sekundaarne pahaloomuline kasvaja		
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia Granulotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired	Äge GvHD Krooniline GvHD	Ülitundlikkus		
Endokriinsüsteemi häired		Hüpopituitarism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Vähenenud söögiisu Hüperglükeemia			
Psühhiaatrilised häired	Segasusseisund Muutused vaimses seisundis	Ärevus	Deliirium Närvilisus Hallutsinatsioonid Rahutus	
Närvsüsteemi häired	Peapööritus Peavalu Ähmane nägemine Entsefalopaatia Krambid Paresteesia	Ajuarteri aneurüsm Ekstrapüramidaalne häire Kognitiivne häire Ajuverejooks		Leuko-entsefalopaatia
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Katarakt		
Kõrva ja labürindi kahjustused	Nõrgenenud kuulmine Ototoksilisus Tinnitus			
Südame häired	Arütmia	Tahhükardia Südamepuudulikkus	Kardiomüopaatia Müokardiit	
Vaskulaarsed häired	Lümfödeem Hüpertensioon	Hemorraagia Emboolia		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Idiopaatiline kopsupõletiku sündroom Epistaksis	Kopsuturse Köha Pneumoniit	Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Iiveldus Stomatiit Söögitorupõletik Oksendamine Kõhulahtisus Düspepsia Kõhuvalu Enteriit Koliit	Kõhukinnisus Seedetrakti perforatsioon Ileus	Seedetrakti haavand	
Maksa- ja sapiteede häired	Maksaveeni oklusioon Hepatomegalia Ikterus			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Kihelus Alopeetsia	Erüteem	Pigmentatsiooni-häire Erütrodermne psoriaas	Rasked toksilised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavaalu Lihasevalu Liigesevalu			
Neerude ja kuseteede häired	Hemorraagiline tsüstiit	Düsuuria Oliguuria Neerupuudulikkus Tsüstiit Hematuuria		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Azoospermia Amenorröa Tupeverejooks	Menopausi sümptomid Naiste viljatus Meeste viljatus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Asteenia Külmavärinad Üldine turse Põletik süstekohas Valu süstekohas Limaskestapõletik	Mitme elundi puudulikkus Valu		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Uuringud	Kehakaalu suurenemine Vere bilirubiini-sisalduse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Amülaasi aktiivsuse suurenemine	Vere kreatiniinisalduse suurenemine Vere uureasisalduse suurenemine Gamma-glutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		

Lapsed

Kõrvaltoimed, mida peeti vähemalt tõenäoliselt seotuks tiotepat sisaldava ettevalmistava raviga ja mida täheldati lastel ning millest teatati rohkem kui ühel üksikjuhul, on esitatud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa. Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed raskusastme vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele Sepsis	Trombotsütopeeniline purpur	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Raviga seotud sekundaarne pahaloomuline kasvaja	
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia Granulotsütopeenia		
Immuunsüsteemi häired	Äge GvHD Krooniline GvHD		
Endokriinsüsteemi häired	Hüpopituitarism Hüpogonadism Hüpotüreoidism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Hüperglükeemia		
Psühhiaatrilised häired	Muutused vaimses seisundis	Üldisest kliinilisest seisundist tingitud vaimsed häired	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu Entsefalopaatia Krambid Ajuverejooks Mäluhäired Parees	Ataksia	Leukoentsefalopaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Nõrgenenud kuulmine		
Südame häired	Südameseiskus	Südameveresoonkonna puudulikkus Südamepuudulikkus	
Vaskulaarsed häired	Hemorraagia	Hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Pneumoniit	Idiopaatiline kopsupõletiku sündroom Kopsuverejooks Kopsuturse Epistaksis Hüpoksia Hingamisseiskus	Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus Stomatiit Oksendamine Kõhulahtisus Kõhuvalu	Enteriit Soolteummistus	
Maksa- ja sapiteede häired	Maksaveeni oklusioon	Maksapuudulikkus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Erüteem Ketendus Pigmentatsioonihäire		Rasked toksilised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Kasvupeetus		
Neerude ja kuseteede häired	Põie funktsiooni häired	Neerupuudulikkus Hemorraagiline tsüstiit	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Limaskestapõletik Valu Mitme elundi puudulikkus		
Uuringud	Vere bilirubiinisisalduse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Vere kreatiniinisisalduse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Vere ureasisalduse suurenemine Vere elektrolüütidesisalduse häired Protrombiiniaja pikenemine	

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tiotepa kohta ei ole teada üleannustamise juhte. Üleannustamise korral on kõige tähtsamad eeldatavad kõrvaltoimed müeloablatsioon ja pantsütopeenia.

Tiotepa jaoks ei leidu teadaolevat antidooti.

Hoolikalt on vaja kontrollida hematoloogilist seisundit ja meditsiinilise näidustuse korral tuleb kasutusele võtta jõulisi toetava ravi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, alküülivad ained, ATC-kood: L01AC01

Toimemehhanism

Tiotepa on polüfunktsionaalne tsütotoksiline aine, mis keemiliselt ja farmakoloogiliselt on seotud lämmastikipriidiga. Tiotepa radiomimeetiline toime usutakse avalduvat etüleenimiini radikaalide vabanemisel, mis, sarnaselt kiiritusravi puhul esinevaga, lõhuvad DNA ahelad guaniini alküülimisel N-7 positsioonis, lõhkudes seose puriinaluse ja suhkru vahel ning vabastades alküülitud guaniini.

Kliiniline ohutus ja efektiivsus

Ettevalmistav ravi peab tagama tsütoreduktsiooni ja ideaaljuhul haiguse kõrvaldamise. Tiotepa annust piiravaks toksiliseks toimeks on luuüdi ablatsioon, mis võimaldab infusiooni annust autoloogse HPCT puhul oluliselt suurendada. Allogeenise HPCT puhul peab ettevalmistav ravi olema piisavalt immunosupressiivne ning müeloablatiivne, et saada jagu äratõukereaktsioonist. Tänu oma väga headele müeloablatiivsetele omadustele tugendab tiotepa patsiendi immunosupressiooni ja müeloablatsiooni ning seeläbi siiriku sobitumist. See kompenseerib GvHDga seotud siiriku leukeemiavastase reaktsiooni kadumise. Alküüliva ainenä on tiotepa *in vitro* kasvajakasvatuse kasvu kõige tugevam inhibiitor, vajades seejuures väikseimat ravimisalduse suurendamist. Tänu tiotepa ekstramedullaarse toksilisuse puudumisele, kuigi kasutatud on müelotoksilistest annustest suuremaid annuseid, on tiotepat kasutatud juba aastakümneid koos teiste kemoterapeutikumidega enne autoloogset või allogeenset HPCTd.

Järgmiseks esitatakse kliiniliste uuringute kokkuvõtlikud tulemused, mis kinnitavad tiotepa tõhusust.

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Siiriku sobitumine: tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on osutunud müeloablatiivseks.

Haigusvaba elulemus: 5 aasta möödumisel on teatatud hinnangulisest 43% haigusvabast elulemusest, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav autoloogset HPCTd ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel patsientidel efektiivne ravistrateegia.

Haiguse retsidiiv: igasuguste tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul on teatatud haiguse retsidiiveerumisest rohkem kui ühe aasta pärast 60% või väiksemal arvul juhtudest, mida arstid peavad efektiivsuse kinnitamise läveks. Mõne hinnatud ettevalmistava raviskeemi puhul on alla 60-protsendilist retsidiiveerumise määra kirjeldatud ka 5 aasta möödumisel.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 29...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 22...63 kuud.

Raviskeemiga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: teatatud on raviskeemiga seotud 2,5...29% suremusest. Siirikuga seotud suremus oli 1 aasta möödumisel 0...21%, kinnitades, et tiotepat sisaldav autoloogset HPCTd ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel täiskasvanud patsientidel ohutu.

Soliidtuumorid

Siiriku sobitumine: tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on osutunud müeloablatiivseks.

Haigusvaba elulemus: rohkem kui üks aasta kestva jälgimisperioodi puhul saadud protsendimäärad kinnitavad, et tiotepat sisaldav autoloogset HPCTd ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga patsientide raviks efektiivne valik.

Haiguse retsidiiv: igasuguse tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi puhul teatati haiguse retsidiveerumisest rohkem kui ühe aasta pärast alla 60% juhtudest, mida arstid peavad tõhususe kinnitamise läveks. Mõnel juhul saadi viie või kuue aasta möödumisel retsidiveerumise määraks vastavalt 35% ja 45%.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 30...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 11,7...87 kuud.

Raviskeemiga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: teatatud on raviskeemiga seotud 0...2% suremusest. Siirikuga seotud suremuse väärtused olid 0...7,4%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav autoloogset HPCTd ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga täiskasvanud patsientidel ohutu.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Siiriku sobitumine: siiriku sobitumine saavutati (92...100%) iga teatatud ettevalmistava raviskeemi puhul ning leiti, et see toimus oodatud ajal. Seetõttu võib järeldada, et tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi on müeloablatiivne.

GvHD (siiriku peremehevastane reaktsioon haigusena): igasugune hinnatud ettevalmistav ravi kinnitas GvHD III...IV raskusastme väikest esinemissagedust (4...24%).

Haigusvaba elulemus: rohkem kui üks aasta ja üle viie aasta kestva jälgimisperioodi puhul teatatud protsendimäärad kinnitavad, et tiotepat sisaldav allogeenet HPCTd ettevalmistav ravi on efektiivne valik hematoloogiliste haigustega patsientide raviks.

Haiguse retsidiiv: igasuguse tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi puhul saadi haiguse retsidiveerumise määraks rohkem kui ühe aasta pärast alla 40% juhtudest, mida arstid peavad tõhususe kinnitamise läveks. Mõnel juhul teatati viie ja kümne aasta möödumisel ka alla 40% jäävatest haiguse retsidiveerumise määradest.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli vahemikus 31...87%, kusjuures jälgimisperiood oli 7,3...120 kuud.

Raviskeemiga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: teatati madalatest määradest, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav allogeenet HPCTd ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel täiskasvanud patsientidel ohutu.

Lapsed

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Soliidtuumorid

Siiriku sobitumine: sobitumine saavutati kõigil tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi kohta teatatud juhtudel.

Haigusvaba elulemus: 36...57 kuud kestva jälgimisperioodi puhul oli haigusvaba elulemus uuringutulemuste põhjal 46...70%. Arvestades seda, et kõikidel patsientidel raviti suure riskiga soliidtuumoreid, kinnitavad haigusvaba elulemuse tulemused, et tiotepat sisaldav autoloogset HPCT ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga lastel efektiivne ravistrateegia.

Haiguse retsidiiv: kõigist teatatud tiotepat sisaldavate ettevalmistava ravi juhtudest moodustasid haiguse retsidiveerumise juhud 12...57 kuu jooksul 33...57%. Pidades silmas, et kõikide patsientide puhul oli tegemist retsidiveerumise riskiga või vähese paranemislootusega soliidtuumoritega, kinnitavad kõnealused näitajad tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi tõhusust.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 17...84%, kusjuures jälgimisperiood oli 12,3...99,6 kuud.

Raviskeemiga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: raviskeemiga seotud suremuseks teatati 0...26,7%. Siirikuga seotud suremus oli 0...18%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav autoloogset HPCTd ettevalmistav ravi on soliidtuumoriga lastel ohutu.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Siiriku sobitumine: sobitumine saavutati kõigi hinnatud, tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul, kusjuures õnnestumise määr oli 96...100%. Hematoloogiline taastumine toimus oodatud ajal.

Haigusvaba elulemus: üle ühe aasta kestnud jälgimisperioodi korral on teatatud haigusvabast elulemusest 40...75% patsientidest. Haigusvaba elulemuse tulemused kinnitavad, et tiotepat sisaldav ettevalmistav ravi enne allogeenset HPCTd on hematoloogilisi haigusi põdevate laste ravimiseks tõhus ravistrateegia.

Haiguse retsidiiv: kõigi teatatud tiotepat sisaldavate ettevalmistavate raviskeemide puhul oli haiguse retsidiiveerumise osakaal 15...44%. Need andmed kinnitavad tiotepat sisaldava ettevalmistava ravi tõhusust kõigi hematoloogiliste haiguste puhul.

Üldine elulemus: üldine elulemus oli 50...100%, kusjuures jälgimisperiood oli 9,4...121 kuud.

Raviskeemiga seotud suremus ja siirikuga seotud suremus: raviskeemiga seotud suremuseks teatati 0...2,5%. Siirikuga seotud suremuse osakaal oli 0...30%, mis kinnitab, et tiotepat sisaldav allogeenset HPCTd ettevalmistav ravi on hematoloogilisi haigusi põdevatel lastel ohutu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tiotepa imendumine seedetraktist ei ole usaldusväärne: tiotepa ebastabiilsus happelises keskkonnas takistab selle suukaudset manustamist.

Jaotumine

Tiotepa on ülimalt lipofiilne ühend. Pärast intravenoosset manustamist on toimeaine kontsentratsioonile vereplasmas iseloomulik kahefaasiline mudel koos kiire jaotusfaasiga. Tiotepa jaotusruumala on suur ja andmete kohaselt on see 40,8...75 l/m², mis märgib jaotumist kogu keha vesikeskkonnas. Tiotepa näiline jaotusruumala ei näi sõltuvat manustatud annusest.

Plasmaproteiinidega mitteseonduv osa moodustab 70...90% ning kirjeldatud on tiotepa ebaolulist seondumist gammaglobuliinidega ja minimaalset seondumist albumiiniga (10...30%).

Intravenoosse manustamise järel saavutatakse liikvoris praktiliselt sama ravimi ekspositsioon mis vereplasmas. Tiotepa liikvori/vereplasma kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC, *area under curve*) keskmine suhe on 0,93. Tiotepa peamise aktiivse metaboliidi TEPA kontsentratsioon liikvoris ja vereplasmas ületab lähteühendi kontsentratsiooni.

Biotransformatsioon

Tiotepat iseloomustab kiire ja ulatuslik maksa metabolism ning metaboliite võib uriinis leida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Metaboliidid on aktiivsed alküülivad ained, kuid nende roll tiotepa kasvajakavastases toimes vajab veel selgitamist. Tiotepa teeb läbi tsütokroomi P450 isoensüümide CYP2B ja CYP3A perekondade vahendatud oksüdatiivse desulfureerimise, mille tulemusena tekib peamine ja aktiivne metaboliit TEPA (trietüleenfosforamiid, *triethylenephosphoramid*). Tiotepa ja selle tuvastatud metaboliitide erituv hulk moodustab 54...100% kogu alküülivast toimest, mis näitab teiste alküülivate metaboliitide olemasolu. GSH-konjugaatide muutumisel N-atsetüültsüsteiini konjugaatideks moodustuvad GSH, tsüsteinüülglytsiini ja tsüsteiini konjugaadid. Neid metaboliite uriinis ei leidu ning moodustumisel erituvad need tõenäoliselt sapiga või muudetakse vahemetaboliitidena kiiresti tiotepamerkapturaadiks.

Eritumine

Tiotepa kogukliirens oli 11,4...23,2 l/h/m². Eritumise poolväärtusaeg oli vahemikus 1,5...4,1 tundi. Tuvastatud metaboliidid TEPA, monoklorotepa ja tiotepamerkapturaat erituvad kõik uriiniga. Tiotepa ja TEPA eritumine uriiniga jõuab peaaegu lõpule vastavalt 6 ja 8 tunni pärast. Tiotepa ja selle metaboliitide keskmine sisaldus uriinis on 0,5% ravimist muutumata kujul või monoklorotepana ja 11% TEPA ja tiotepamerkapturaadina.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Puuduvad selged tõendid metaboolsete kliirensimehhanismide küllastumisest tiotepa suurte annuste puhul.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Tiotepa suurte annuste farmakokineetilised omadused 2...12aastastel lastel ei näi olevat erinevad omadustest lastel, kellele ravimit manustatakse annuses 75 mg/m², või omadustest sama annust saavatel täiskasvanutel.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju tiotepa eritumisele ei ole hinnatud.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju tiotepa metabolismile ja eritumisele ei ole hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilisi ägeda ja korduvtoksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Näidatud on tiotepa genotoksilisust *in vitro* ja *in vivo* ning kartsinogeensust hiirtel ja rottidel. Näidatud on tiotepa fertiilsust ja spermatogeneesi kahjustavat toimet isastel hiirtel ning munasarjafunktsiooni pärssivat toimet emastel hiirtel. Ravim oli hiirtel ja rottidel teratogeenne ning põhjustas küülikutel lootesurma. Kõnealused toimed ilmnesid inimestel kasutatavatest annustest väiksemate annuste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Thiotepa Riemser on happelises keskkonnas ebastabiilne.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber: 18 kuud

Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber: 24 kuud

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Pärast lahjendamist

Pärast lahjendamist on kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning 4 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada ülalnimetatud tingimusi juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Bromobutüülist punnkorgiga I tüüpi klaasviaal, mis sisaldab 15 mg tiotepat.

Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Bromobutüülist punnkorgiga I tüüpi klaasviaal, mis sisaldab 100 mg tiotepat.

Pakendi suurus on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Thiotepa Riemseri ettevalmistamine

Tuleb järgida nõuetekohaseid vähivastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure. Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarvooluga tõmbekapi kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb Thiotepa Riemseri lahuste käsitlemisel ja ettevalmistamisel olla ettevaatlik, et vältida kokkupuudet naha või limaskestadega. Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmuda paiksed reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse valmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Thiotepa Riemser tuleb manustamiskõlblikuks muuta 1,5 ml steriilse süsteveega.
Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 1,5 ml steriilset süstevett.

Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Thiotepa Riemser tuleb manustamiskõlblikuks muuta 10 ml steriilse süsteveega.
Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 10 ml steriilset süstevett.

Süstige süstla sisu läbi kummist punnkorgi viaali.

Seejärel eemaldage süstal ja nõel ning segage lahust käsitsi, viaali korduvalt ümber pöörates. Kasutada tohib üksnes värvitut lahust, mis ei sisalda tahkeid osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus võib mõnikord olla sätendav, kuid ka sellist lahust võib kasutada.

Järgnev lahjendamine infusioonikotis

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on hüpotooniline ja seda tuleb enne manustamist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg) või sobiva koguse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega, saavutamaks Thiotepa Riemseri lõppkontsentratsiooni 0,5...1 mg/ml.

Manustamine

Enne manustamist kontrollige visuaalselt, et Thiotepa Riemseri infusioonilahuses poleks tahkeid osakesi. Sadet sisaldavat lahust tuleb ära visata.

Enne ja pärast iga infusiooni tuleb püsikateetrit loputada umbes 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Manustage infusioonilahus patsientidele infusioonikomplekti abil, mis sisaldab 0,2 µm filtrit. Filtreerimine ei mõjuta lahuse kangust.

Hävitamine

Thiotepa Riemser on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. märts 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Thiotepa Riemsler 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
tiotepa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 15 mg tiotepat. Pärast 1,5 ml süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist kasutada 8 tunni jooksul ja hoida külmkapis.
Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul ja hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1536/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Thiotepa Riemsers 15 mg kontsentradi pulber
tiotepa
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Tsütotoksiline

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

15 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Thiotepa Riemsler 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
tiotepa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg tiotepat. Pärast 10 ml süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast manustamist kasutada 8 tunni jooksul ja hoida külmkapis.
Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul ja hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1536/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Thiotepa Riemsers 100 mg kontsentradi pulber
tiotepa
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Tsütotoksiline.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

tiotepa

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Thiotepa Riemser ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Thiotepa Riemseri kasutamist
3. Kuidas Thiotepa Riemserit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Thiotepa Riemserit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Thiotepa Riemser ja milleks seda kasutatakse

Thiotepa Riemser sisaldab toimeainet tiotepat, mis kuulub alküülivate ainete ravimirühma.

Thiotepa Riemserit kasutatakse patsiendi ettevalmistamisel luuüdi siirdamiseks. Ravim toimib luüüdirakkude hävitajana. See võimaldab siirata uued luüüdirakud (vereloome eellasrakud), mis omakorda võimaldavad organismil toota terveid vererakke. Thiotepa Riemser sobib kasutamiseks täiskasvanutel, lastel ja noorukitel.

2. Mida on vaja teada enne Thiotepa Riemseri kasutamist

Thiotepa Riemserit ei tohi kasutada

- kui olete tiotepa suhtes allergiline;
- kui olete rase või arvate end olevat rase;
- kui imetate last;
- kui teile manustatakse kollapalaviku vaktsiini, elusviirustel põhinevaid või bakteriaalseid vaktsiine.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teatage oma arstile, kui teil esineb:

- maksa- või neerutalitluse häireid;
- südame- või kopsutalitluse häireid;
- krampe/tõmbusi (epilepsia) või on neid esinenud minevikus (kui saate ravi fenütoiini või fosfenütoiiniga).

Kuna Thiotepa Riemser hävitab vererakke tootvaid luuüdi rakke, võetakse regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida vereliblede arvu.

Nakkuste vältimiseks ja raviks antakse teile infektsioonivastaseid ravimeid.

Thiotepa Riemseri kasutamine võib põhjustada muud tüüpi vähki tulevikus. Teie arst arutab teiega kõnealust ohtu.

Muud ravimid ja Thiotepa Riemser

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, teatage sellest oma arstile enne Thiotepa Riemseri kasutamist. Thiotepa Riemserit ei tohi raseduse ajal kasutada.

Nii naised kui ka mehed peavad Thiotepa Riemseriga ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Meespatsiendid ei tohi eostada last ravi ajal ja kuni ühe aasta jooksul pärast ravi lõppu.

Ei ole teada, kas kõnealune ravim eritub rinnapiima. Ettevaatusena ei tohi Thiotepa Riemseriga ravimise ajal last imetada.

Thiotepa Riemser võib kahjustada mehe ja naiste viljakust. Meespatsiendid peavad enne ravi alustamist küsima nõu sperma säilitamise kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On tõenäoline, et tiotepa teatud kõrvaltoimed nt pearinglus, peavalu ja ähmane nägemine võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui märkate selliseid kõrvaltoimeid, ärge juhtige autot ega käsitlege masinaid.

3. Kuidas Thiotepa Riemserit kasutada

Arst arvutab teile vajaliku annuse teie kehapindala või -kaalu ja haiguse järgi.

Kuidas Thiotepa Riemserit manustatakse

Thiotepa Riemserit manustab kvalifitseeritud tervishoiutöötaja intravenoosse infusioonina (tilgutiga veeni) pärast viaali sisu lahjendamist. Infusioon kestab 2...4 tundi.

Manustamise sagedus

Te saate infusiooni iga 12 või 24 tunni järel. Ravi võib kesta kuni 5 päeva. Manustamise sagedus ja ravi kestus sõltuvad teie haigusest.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Thiotepa Riemseriga ravi või siirdamisprotseduuri kõige raskemate kõrvaltoimete hulgas võivad olla:

- vererakkude hulga vähenemine vereringes (ravimi ettenähtud toime, et valmistada teid ette siirdamise infusiooniks);
- infektsioon;
- maksahäired, sh maksaveeni umbumine;
- siirik ründab teie organismi (siiriku peremehevastane reaktsioon);
- hingamisega seotud tüsistused.

Teie arst jälgib regulaarselt teie vererakkude arvu ja maksaensüüme, et neid kõrvaltoimeid avastada ja ravida.

Järgnevalt on loetletud Thiotepa Riemseri teised kõrvaltoimed, mis võivad esineda teatud sagedusega.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele;
- kogu organismi põletikuline seisund (sepsis);
- vere valgeliblede, vereliistakute ja vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia);

- siiratud rakud ründavad teie organismi (siiriku peremehevastane reaktsioon);
- pearinglus, peavalu, ähmane nägemine;
- keha kontrollimatu vappumine (krambid);
- kihelus-, kipitus- või tuimustunne (paresteesia);
- liikumisvõime osaline kaotus;
- südameseiskus;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus;
- suulimaskestapõletik (mukosiit);
- mao, söögitoru, soolte ärritus;
- jämesoolepõletik;
- anoreksia, vähenenud söögiisu;
- veresuhkru sisalduse suurenemine;
- nahalööve, sügelus, ketendus;
- nahavärvi muutus (mitte segamini ajada ikterusega – vt allpool);
- nahapunetus (erüteem);
- juuste väljalangemine;
- selja- ja kõhuvalu;
- lihase- ja liigesevalu;
- südamerütmi kõrvalekalded (arütmia);
- kopsukoe põletik;
- maksa suurenemine;
- muutused elundite talitluses;
- maksaveeni ummistumine;
- naha ja silmade kollasus (ikterus);
- nõrgenenud kuulmine;
- lümfivoolu häired;
- kõrge vererõhk;
- maksa- ja seedeensüümide aktiivsuse suurenemine ning neerunäitajate sisalduse suurenemine;
- vere elektrolüütide sisalduse häired;
- kehakaalu suurenemine;
- palavik, üldine nõrkus, külmavärinad;
- verejooks (hemorraagia);
- ninaverejooks;
- vedelikupeetusest tingitud üldine paistetus (turse);
- valu või põletik süstimiskohas;
- silma sidekesta põletik (konjunktiviit);
- seemnerakkude hulga vähenemine;
- tupeverejooks;
- menstruatsiooni puudumine (amenorröa);
- mäluhäired;
- kehakaalu suurenemise ja kasvu aeglustumine;
- põie talitluse häired;
- testosterooni vähenenud tootmine;
- kilpnäärmehormoonide ebapiisav tootmine;
- ajuripatsi puudulik talitus;
- segasusseisund.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- ärevus, segasus;
- mõne ajuarteri ebanormaalne laienemine (ajuarteri aneurüsm);
- kreatiniinisalduse suurenemine;
- allergilised reaktsioonid;
- veresoone ummistus (emboolia);
- südamerütmihäired;
- südamepuudulikkus;
- südame-veresoonkonna puudulikkus;
- hapnikupuudus;

- vedeliku kogunemine kopsudesse (kopsuturse);
- kopsuverejooks;
- hingamisseiskus;
- vere esinemine uriinis (hematuuria) ja mõõdukas neerupuudulikkus;
- põiepõletik;
- ebamugavustunne urineerimisel ja uriinikoguse vähenemine (düsuuria ja oliguuria);
- lämmastikuühendite sisalduse suurenemine vereringes;
- roheline kae (katarakt);
- maksapuudulikkus;
- ajuverejooks;
- köha;
- kõhukinnisus ja soolte ärritus;
- soolteummistus;
- maomulgustus (perforatsioon);
- muutused lihastoonuses;
- rasked lihaste koordineerimise häired;
- verevalumid vereliistakute vähesuse tõttu;
- menopausi sümptomid;
- vähk (uut tüüpi pahaloomuline kasvaja teises kohas);
- ebanormaalne ajutegevus;
- mehe ja naise viljatus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- nahapõletik ja ketendus (erütrodermne psoriaas);
- deliirium, närvilisus, hallutsinatsioonid, rahutus;
- seedetrakti haavandid;
- südamelihasepõletik (müokardiit);
- kõrvalekalded südametöös (kardiomiopaatia).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- kopsuarterite (veresoonte) vererõhu tõus (pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon);
- potentsiaalselt kogu keha haarav raske nahakahjustus (nt rasked kahjustused, suured villid jmt), mis võib olla isegi eluohtlik;
- ajuosa (nn valgeaine) kahjustus, mis võib olla isegi eluohtlik (leukoentsefalopaatia).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Thiotepa Riemserit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast tähist EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on ravim stabiilne 8 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

Pärast lahjendamist on ravim stabiilne 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ning 4 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse temperatuuril 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Thiotepa Riemser sisaldab

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

- Toimeaine on tiotepa. Üks viaal sisaldab 15 mg tiotepat. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

- Toimeaine on tiotepa. Üks viaal sisaldab 100 mg tiotepat. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter lahust 10 mg tiotepat (10 mg/ml).

- Thiotepa Riemser ei sisalda teisi koostisosi.

Milline Thiotepa Riemser välja näeb ja pakendi sisu

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Thiotepa Riemser on valge kristalliline pulber, mida tarnitakse klaasviaalides; iga viaal sisaldab 15 mg tiotepat.

Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Thiotepa Riemser on valge kristalliline pulber, mida tarnitakse klaasviaalides; iga viaal sisaldab 100 mg tiotepat.

Ühes karbis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

Tootja

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

ETTEVALMISTAMISE JUHEND

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
tiotepa

Enne Thiotepa Riemseri ettevalmistamist ja manustamist lugege käesolevat juhendit.

1. RAVIMVORMI MAHT

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Thiotepa Riemserit tarnitakse 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbrina.

Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Thiotepa Riemserit tarnitakse 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbrina.

Enne manustamist tuleb Thiotepa Riemser muuta manustamiskõlblikuks ja lahjendada.

2. ERIHOIATUSED RAVIMPREPARAADI HÄVITAMISEKS JA KÄSITLEMISEKS

Üldine teave

Tuleb järgida nõuetekohaseid vähivastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure. Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarvooluga tõmbekapi kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb Thiotepa Riemseri lahuse käsitlemisel ja ettevalmistamisel olla ettevaatlik, et vältida lahuse juhuslikku kokkupuudet naha või limaskestadega. Juhuslikul kokkupuutel tiotepaga võivad ilmned paikselt reaktsioonid. Seetõttu soovitatakse infusioonilahuse ettevalmistamisel kasutada kindaid. Kui tiotepa lahus satub kogemata nahale, tuleb nahka kohe seebi ja veega hoolikalt pesta. Kui tiotepa puutub juhuslikult kokku limaskestadega, tuleb neid kohe hoolikalt veega loputada.

Thiotepa Riemseri annuse arvutamine

Thiotepa Riemserit manustatakse erinevates annustes kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega enne konventsionaalset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT) patsientidele, kellel on hematoloogilised haigused või soliidtuumorid.

Thiotepa Riemseri manustamine toimub täiskasvanutel ja lastel sõltuvalt HPCT tüübist (autoloogne või allogeenne) ja haigusest.

Annustamine täiskasvanutel

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2...4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 300 mg/m² ööpäevas (8,10 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2... 4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 900 mg/m² (24,32 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI LÜMFOOM

Soovitav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Soliidtuumorid

Soovitav annus soliidtuumorite puhul on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 2...5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

RINNANÄÄRMEVÄHK

Soovitav annus on 120 mg/m² ööpäevas (3,24 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3...5 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 800 mg/m² (21,62 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitav annus on 125 mg/m² ööpäevas (3,38 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 3...4 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

MUNASARJAVÄHK

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2 päeva järjest enne autoloogset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 500 mg/m² (13,51 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SUGURAKKUDE KASVAJAD

Soovitav annus on 150 mg/m² ööpäevas (4,05 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (6,76 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 750 mg/m² (20,27 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1...3 päeva järjest enne allogeenet HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LÜMFOOM

Soovitav annus lümfoomi puhul on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mis manustatakse enne allogeenet HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

HULGIMÜELOOM

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 185 mg/m² (5 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitatav annus on 185 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 481 mg/m² ööpäevas (13 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1...2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 555 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitatav annus on 370 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 370 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Annustamine lastel

AUTOLOOGNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Soliidtuumorid

Soovitatav annus soliidtuumorite puhul on 150 mg/m² ööpäevas (6 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2...3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kuni 350 mg/m² ööpäevas (14 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3 päeva järjest enne autoloogset HPCTd sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 1050 mg/m² (42 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

ALLOGEENNE VERELOOME EELLASRAKKUDE SIIRDAMINE

Hematoloogilised haigused

Soovitatav annus hematoloogiliste haiguste puhul on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) kuni 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas), mis manustatakse ühe või kahe igapäevase infusioonina 1...3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, sõltuvalt kombineerimisest teiste kemoterapeutikumidega, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

LEUKEEMIA

Soovitatav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

TALASSEEMIA

Soovitatav annus on 200 mg/m² ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

REFRAKTAARNE TSÜTOPEENIA

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 3 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 375 mg/m² (15 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

GENEETILISED HAIGUSED

Soovitatav annus on 125 mg/m² ööpäevas (5 mg/kg ööpäevas) igapäevase ühekordse infusioonina, mis manustatakse 2 päeva järjest enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

SIRPRAKULINE ANEEMIA

Soovitav annus on 250 mg/m² ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) kahe igapäevase infusioonina, mis manustatakse enne allogeenset HPCTd, nii et annus ei ületaks maksimaalset kumulatiivset koguannust 250 mg/m² (10 mg/kg) kogu ettevalmistava ravi jooksul.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Thiotepa Riemser 15 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Thiotepa Riemser tuleb muuta manustamiskõlblikuks 1,5 ml steriilse süsteveega.

Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 1,5 ml steriilset süsteveet.

Thiotepa Riemser 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Thiotepa Riemser tuleb muuta manustamiskõlblikuks 10 ml steriilse süsteveega.

Kasutades nõelaga varustatud süstalt, tõmmake süstlasse aseptiliselt 10 ml steriilset süsteveet.

Süstige süstla sisu läbi kummist punnkorgi viaali.

Seejärel eemaldage süstal ja nõel ning segage lahust käsitsi, viaali korduvalt ümber pöörates. Kasutada tohib üksnes värvitut lahust, mis ei sisalda tahkeid osakesi. Lahus võib mõnikord olla sätendav, kuid ka sellist lahust võib kasutada.

Järgnev lahjendamine infusioonikotis

Lahustatud lahus on hüpotooniline ja seda tuleb enne manustamist täiendavalt lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (1000 ml, kui annus on suurem kui 500 mg) või sobiva koguse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega, saavutamaks Thiotepa Riemseri lõppkontsentratsiooni 0,5 kuni 1 mg/ml.

Manustamine

Thiotepa Riemseri infusioonilahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste suhtes. Sadet sisaldavat lahust ei tohi kasutada.

Manustage infusioonilahus patsientidele infusioonikomplekti abil, mis sisaldab 0,2 µm filtrit. Filtreerimine ei mõjuta lahuse kangust.

Thiotepa Riemserit manustatakse aseptiliselt 2...4 tundi kestva infusioonina toatemperatuuril (ligikaudu 25 °C) ja normaalse valguse tingimustes.

Enne ja pärast iga infusiooni tuleb püsikateetrit loputada umbes 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Hävitamine

Thiotepa Riemser on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.