

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thiotepa Riemsler 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Thiotepa Riemsler 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Thiotepa Riemsler 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 15 mg tiotepaa.

Kun kuiva-aine on sekoitettu käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemsler 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 100 mg tiotepaa.

Kun kuiva-aine on sekoitettu käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Thiotepa Riemsler-valmisteen käyttöaiheita yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa käytettynä ovat

- kokokehosädetyksen kanssa tai ilman sitä allogeenista tai autologista hematopoieettista kantasolusiirtoa (HPCT) edeltävänä valmisteluhoitona aikuisten ja lasten verisairauksien hoidossa;
- kun suuriannoksinen kemoterapia ja HPCT-hoito ovat tarkoituksenmukaisia aikuisten ja lasten kiinteiden kasvainten hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Thiotepa Riemsler on annettava hematopoieettista kantasolusiirtoa edeltävään valmisteluhoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Thiotepa Riemsler-valmistetta käytetään erisuuruisina annoksina yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen HPCT-hoitoa potilailla, joilla on jokin verisairaus tai kiinteitä kasvaimia.

Thiotepa Riemsler-valmisteen annostus aikuisilla ja pediatriassa potilailla määritetään HPCT:n tyyppin (autologinen vai allogeeninen) ja sairauden mukaan.

Aikuiset

AUTOLOGINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m²/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m²/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m² (24,32 mg/kg).

LYMFOOMA

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m²/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m²/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m² (24,32 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOLYMFOOMA

Suositusannos on 185 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

MULTIPPELI MYELOOMA

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m²/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m² (20,27 mg/kg).

Kiinteät kasvaimet

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 120 mg:sta/m²/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 2–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m² (21,62 mg/kg).

RINTASYÖPÄ

Suositusannos vaihtelee 120 mg:sta/m²/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 3–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m² (21,62 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m²/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 3–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m² (20,27 mg/kg).

MUNASARJASYÖPÄ

Suositusannos on 250 mg/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 500 mg/m² (13,51 mg/kg).

ITUSOLUKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m²/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m² (20,27 mg/kg).

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 185 mg:sta/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m²/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m² (15 mg/kg).

LYMFOOMA

Suositusannos lymfooman hoidossa on 370 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

MULTIPPELI MYELOOMA

Suositusannos on 185 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä kertainfuusiona ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 185 mg/m² (5 mg/kg).

LEUKEMIA

Suositusannos vaihtelee 185 mg:sta/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m²/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–2 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m² (15 mg/kg).

TALASSEMIA

Suositusannos on 370 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

Pediatriset potilaat

AUTOLOGINEN HPCT

Kiinteät kasvaimet

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 150 mg:sta/m²/päivä (6 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m²/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan 2–3 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m² (42 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 250 mg:sta/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m²/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m² (42 mg/kg).

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m² (15 mg/kg).

LEUKEMIA

Suositusannos on 250 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

TALASSEMIA

Suositusannos vaihtelee 200 mg·sta/m²/päivä (8 mg/kg/päivä) 250 mg·aan/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

HOITOON VASTAAMATON SYTOPENIA

Suositusannos on 125 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m² (15 mg/kg).

PERINNÖLLISET SAIRAUDET

Suositusannos on 125 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

SIRPPISOLUANEMIA

Suositusannos on 250 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia lääkevalmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. Koska tiotepa ja sen metaboliitit erittyvät heikosti virtsan kautta, annoksen muuttamista ei suositella potilaille, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämän potilasryhmän hoidossa on joka tapauksessa noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tiotepaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska tiotepa metaboloituu pääasiassa maksan kautta, tiotepan käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintakyvyn tiedetään heikentyneen. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Annoksen muuttamista ei suositella maksa-arvojen hetkellisten muutosten vuoksi (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Tiotepan käyttöä iäkkäillä potilailla ei ole tutkittu erikseen. Kliinisissä tutkimuksissa tietty määrä yli 65-vuotiaita potilaita sai kuitenkin saman kumulatiivisen annoksen kuin muutkin potilaat. Annoksen muuttamista ei pidetty tarpeellisenä.

Antotapa

Thiotepa Riemser annetaan laskimoon. Sen saa antaa vain hoitoalan ammattilainen 2–4 tuntia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta.

Jokainen 15 mg tiotepaa sisältävä injektioipullo on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä.

Jokainen 100 mg tiotepaa sisältävä injektioipullo on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä.

Käyttövalmiiksi sekoitettu injektioipulloissa oleva, annettava kokonaismäärä on edelleen laimennettava 500 ml:lla 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta ennen lääkkeen antoa (1 000 ml:lla, jos annos on suurempi kuin 500 mg). Jos pediatrien potilaiden annos ei ylitä 250 mg:aa, 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta voidaan käyttää sopiva määrä, jotta Thiotepa Riemser-valmisteen lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml. Ks.

kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja edelleen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä heti huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä (katso kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Keltakuumerokotteen sekä eläviä viruksia ja bakteereita sisältävien rokotteiden antaminen samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suosittelujen annosten ja antokertojen mukaiseen tiotepa-hoitoon liittyy voimakas luuytimen toiminnan heikkeneminen, jota ilmenee kaikilla potilailla. Vaikeaa jyväsoluniukkuutta, verihiutaleniukkuutta, anemiasia tai näiden yhdistelmiä voi kehittyä. Sen vuoksi hoidon aikana ja siihen saakka, kunnes potilas on parantunut, on seurattava säännöllisesti täydellistä veren kuvaa, mukaan lukien valkosolujen erittely ja verihiutalepitoisuus. Potilaille on annettava tukihoidoksi verihiutaleita ja punasoluja sekä käytettävä kasvutekijöitä, kuten granulosityttikasvutekijää (G-CSF), mikäli se on lääketieteellisesti aiheenmukaista. Päivittäisiä valkosolu- ja verihiutalekokeita suositellaan tiotepahoidon aikana sekä solusiirron jälkeen vähintään 30 päivän ajan.

Infektiolääkkeiden (bakteeri-, sieni- tai viruslääkkeiden) käyttöä ehkäisevästi tai empiirisesti on harkittava infektioiden estämiseksi ja hoitamiseksi neutropeenisen vaiheen ajan.

Tiotepaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska tiotepa metaboloituu pääasiassa maksan kautta, tiotepan käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintakyvyn tiedetään heikentyneen. Tämä koskee etenkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Näiden potilaiden hoidon aikana suositellaan seerumin transaminaasin, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin seurantaan säännöllisesti solusiirron jälkeen, jotta hepatotoksisuus havaittaisiin mahdollisimman varhain.

Aikaisemmin sädehoitoa, vähintään kolme hoitojaksoa kemoterapiaa tai jo yhden kantasolusiirron saaneilla potilailla voi olla suurempi riski saada maksan veno-okklusiivinen tauti (ks. kohta 4.8).

Hoidettaessa potilaita, joilla on sydänsairauksia, on noudatettava varovaisuutta, ja tiotepaa saavien potilaiden sydämen toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Hoidettaessa potilaita, joilla on munuaissairauksia, on noudatettava varovaisuutta, ja tiotepaa saavien potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Tiotepa saattaa aiheuttaa keuhkotoksisuutta, joka voi lisätä muiden soluille myrkyllisten valmisteiden (busulfaanin, fludarabiinin ja syklofosamidin) aiheuttamia vaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Aikaisempi aivojen sädetys tai kallon ja selkärangan sädetys saattaa aiheuttaa vaikeita toksisia reaktioita (esimerkiksi aivosairauksia).

Tiotepa on ihmisille tunnetusti syöpää aiheuttava aine, ja siihen liittyvä kohonnut riski saada sekundaarisyöpä on selvitettävä potilaalle.

Eläviä heikennettyjä viruksia (paitsi keltakuumerokotteet), fenytoiinia ja fosfenytoiinia sisältävien rokotteiden antamista tiotepa-hoidon aikana ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molempia lääkevalmisteita käytetään saman valmisteluhoidon aikana. Thiotepa Riemsler on annettava syklofosfamidi-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.5).

Tiotepan ja CYP2B6:n tai CYP3A4:n samanaikaisen käytön aikana potilaat on pidettävä huolellisessa kliinisessä seurannassa (ks. kohta 4.5).

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää sekä miehen että naisen hedelmällisyyttä. Miespotilaiden olisi harkittava siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista, eivätkä he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisesti tiotepaan liittyvät yhteisvaikutukset

Immuunivastetta heikentäviä kemoterapia-aineita saavalle potilaalle ei saa antaa eläviä viruksia ja bakteereita sisältäviä rokotteita. Potilaan saa rokottaa aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.

Tiotepa vaikuttaa metaboloituvan CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymien kautta. Samanaikainen CYP2B6-estäjien (esimerkiksi klopidoogreelin ja tiklopidiinin) tai CYP3A4-estäjien (esimerkiksi atsoli-ryhmän sienilääkkeiden, makrolidien kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja proteaasineistäjien) käyttö saattaa suurentaa tiotepan plasmapitoisuutta sekä mahdollisesti heikentää aktiivisen TEPA-metaboliitin pitoisuuksia. Sytokromi P450:n induosien (kuten rifampisiinin, karbamatsapiinin, fenobarbitaalin) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa tiotepan metaboliaa, mikä suurentaa plasmapitoisuuksia aktiivisen metaboliitin osalta. Sen vuoksi tiotepaa ja näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavia potilaita on pidettävä huolellisessa kliinisessä seurannassa.

Tiotepa on CYP2B6-entsyymin heikko estäjä, joten se saattaa suurentaa CYP2B6-entsyymin kautta metaboloituvien aineiden plasmapitoisuuksia. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi ifosfamidi, tamoksifeeni, bupropioni, efavirensi ja syklofosfamidi. CYP2B6 katalysoi syklofosfamidin metabolista muuttumista sen aktiiviseen muotoon eli 4-hydroksisyklofosfamidiksi (4-OHCP). Tiotepan samanaikainen käyttö voi siksi heikentää aktiivisen 4-OHCP:n pitoisuuksia. Sen vuoksi tiotepaa ja näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavat potilaat vaativat huolellista kliinistä seurantaa.

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

Keltakuumerokotus: rokotteesta johtuvan yleisen, kuolemaan johtavan sairauden riski.

Immuunivastetta heikentäviä kemoterapia-aineita saavalle potilaalle ei yleensäkään saa antaa eläviä viruksia ja bakteereita sisältäviä rokotteita. Potilaan saa rokottaa aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoidon päätyttyä.

Lääkevalmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet (paitsi keltakuumerokote): systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riski. Riski on erityisen suuri niillä potilailla, joiden immuunivaste on jo heikentynyt perussairauden vuoksi.

Aina kun mahdollista (poliomyeliitti), on käytettävä inaktivoituja viruksia sisältävää rokotetta.

Fenytoiini: kouristusten pahenemisen riski, joka johtuu siitä, että fenytoiinin imeytyminen ruoansulatuskanavassa heikkenee soluille myrkyllisen lääkevalmisteen vuoksi, tai toksisuuden voimistumisen riski ja soluille myrkyllisen lääkevalmisteen tehokkuuden heikentyminen, joka johtuu fenytoiinin aiheuttamasta lisääntyneestä metaboloitumisesta maksassa.

Huomioitavaa samanaikaisen käytön osalta

Siklosporiini, takrolimuusi: voimistavat immuunivasteen heikentymistä, lymfoproliferaation riski.

Alkyloivat kemoterapia-aineet, mukaan luettuna tiotepa, estävät plasman pseudokoliiniesteraasia 35-70 prosenttia. Suksinyylikoliinin vaikutus voi pidentyä 5–15 minuuttia.

Tiotepaa ei saa antaa samanaikaisesti syklofosfamidin kanssa, jos molempia lääkevalmisteita käytetään saman valmisteluhoidon aikana. Thiotepa Riemser on annettava syklofosfamidi-infuusion jälkeen.

Tiotepan ja muiden luuytimen toimintaa heikentävien tai luuytimelle myrkyllisten lääkevalmisteiden (esimerkiksi syklofosfamidin, melfalaanin, busulfaanin, fludarabiinin tai treosulfaanin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hematologisten haittavaikutusten riskiä, mikä johtuu näiden lääkevalmisteiden osittain päällekkäisistä toksisuusprofiileista.

Kaikkia soluille myrkyllisiä lääkevalmisteita koskevat yhteisvaikutukset

Pahanlaatuisuuteen liittyvän verisuonitukosriskin kohoamisen vuoksi veren hyytymistä ehkäisevän lääkityksen käyttö on yleistä. Koska yksilöiden välinen vaihtelu pahanlaatuisuuden aikaisessa hyytymisessä on suurta ja koska suun kautta otettavien, veren hyytymistä estävien lääkkeiden ja syövän hoitoon käytettyjen kemoterapia-aineiden välillä on yhteisvaikutuksia, INR-seurantavälejä (International Normalised Ratio) on lyhennettävä, mikäli potilaalle päätetään antaa suun kautta otettavia veren hyytymistä estäviä lääkkeitä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana, ja ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti. Miespotilaiden ei pidä siittää lasta hoidon aikana eikä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen

Raskaus

Tiotepan käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja. Prekliinisissä tutkimuksissa tiotepan, kuten useimpien alkyloivien aineiden, on osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta sekä epämuodostumia (katso kohta 5.3). Sen vuoksi raskaus on vasta-aihe tiotepan käytölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö tiotepa/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Tiotepan farmakologisten ominaisuuksien vuoksi ja koska se on mahdollisesti myrkyllistä vastasyntyneille/imeväisille, rintaruokinta on vasta-aiheista tiotepa-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Kuten useimmat alkyloivat aineet, tiotepa saattaa heikentää sekä miehen että naisen hedelmällisyyttä. Miespotilaiden tulisi harkita siemennesteen talteenottoa ja jäädyttämistä ennen hoidon aloittamista. (katso kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Thiotepa Riemser-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Todennäköisesti tiotepan tietyt haittavaikutukset, kuten huimaus, päänsärky ja näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Tiotepan turvallisuutta on tutkittu tarkastelemalla kliinisistä tutkimuksista julkaistussa aineistossa ilmoitettuja haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa yhteensä 6 588 aikuista potilasta ja 902 lapsipotilasta sai tiotepaa valmisteluhoitona ennen hematopoieettista kantasolusiirtoa.

Verta muodostavaan järjestelmään, maksaan ja hengityselimiin liittyvien vakavien toksisuusvaikutusten katsottiin olevan valmisteluhoiton ja solusiirron odotuksenmukaisia seurauksia. Näitä ovat infektiot ja käänteishyljintäsairaus (GVHD), jotka olivat pääasiallisia sairastuvuuden ja kuolleisuuden syitä (vaikkakaan eivät suoraan niihin liittyviä) etenkin allogeenisen HPCT-hoidon osalta.

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset erilaisista valmisteluhoidoista, joissa on käytetty tiotepaa, ovat seuraavat: infektiot, sytopenia, akuutti ja krooninen käänteishyljintäsairaus, ruuansulatuselimistön häiriöt, virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa sekä limakalvotulehdus.

Leukoencefalopatia

Leukoencefalopatiatapauksia on havaittu tiotepa-hoidon jälkeen aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, joilla on ollut useita aikaisempia kemoterapiahoitoja, metotreksaatti ja sädehoito mukaan lukien. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan.

Haittavaikutusten luettelo

Aikuiset

Ne haittavaikutukset, joita aikuisista potilaista on ilmoitettu yksittäistä tapausta enemmän, ja jotka mahdollisesti liittyvät tiotepaa sisältäneeseen valmisteluhoitoon, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Kohonnut infektioalttius Sepsis		Toksinen sokkioireyhtymä	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hoitoon liittyvä toissijainen syöpä		
Veri ja imukudos	Valkosolujen niukkuus Verihiutaleniukkuus Kuumeinen neutropenia Anemia Aplastinen anemia Jyväsosolujen niukkuus			

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteishyljintä- sairaus Krooninen käänteishyljintä- sairaus	Yliherkkyys		
Umpieritys		Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Anoreksia Heikentynyt ruokahalu Hyperglykemia			
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus Mielentilan muutokset	Ahdistuneisuus	Sekavuustila Hermostuneisuus Aistiharhat Levottomuus	
Hermosto	Heitehuimaus Päänsärky Sumentunut näkö Aivosairaus Kouristuskohdaukset Tuntoharhat	Kallonsisäinen valtimonpullistuma Ekstrapyramidaaliset oireet Kognitiiviset häiriöt Aivoverenvuoto		Leuko- enkefalopatia
Silmät	Sidekalvotulehdus	Kaihi		
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen Ototoksisuus Tinnitus			
Sydän	Rytmihäiriöt	Takykardia Sydänkohtaus	Sydänlihas- sairaus Sydänlihas- tulehdus	
Verisuonisto	Lymfedeema Kohonnut verenpaine	Verenvuoto Veritulppa		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Itsesyntyinen keuhkokuume- oireyhtymä Nenäverenvuoto	Keuhkopöhö Yskä Keuhkotulehdus	Hypoksia	
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Ruokatorvitulehdus Oksentelu Ripuli Dyspepsia Vatsakipu Suolitulehdus Koliitti	Ummetus Mahalaukun tai suolen puhkeama Suolentukkeuma	Mahalaukun tai suolen haavauma	
Maksa ja sappi	Maksalaskimon tukos Maksan suurentuma Keltatauti			

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Kutina Kaljuuntuminen	Eryteema	Pigmenttihäiriöt Erythroderminen psoriaasi	Vaikeat toksiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Lihaskipu Nivelkipu			
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa	Kivulias virtsaaminen Vähävirtsaisuus Munuaisten toimintahäiriöt Virtsarakkotulehdus Verivirtsaisuus		
Sukupuolielimet ja rinnat	Siittiökato Kuukautisten puuttuminen Emätinverenvuoto	Vaihdevuosioireet Naisen hedelmättömyys Miehen hedelmättömyys		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Heikkous Vilunväristykset Yleistynyt turvotus Injektiopaikan tulehdus Injektiopaikan kipu Limakalvotulehdus	Monien elinten toimintahäiriöt Kipu		
Tutkimukset	Painonnousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Transaminaasi-arvojen nousu Veren amylaasipitoisuuden nousu	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Veren ureapitoisuuden nousu Gammaglutamyyli-transferaasin pitoisuuden nousu Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu Aspartaattiaminotransferaasin pitoisuuden nousu		

Pediatriset potilaat

Ne haittavaikutukset, joita pediatrisista potilaista on ilmoitettu yksittäistä tapausta enemmän, ja jotka mahdollisesti liittyvät tiotepaa sisältäneeseen valmisteluhoitoon, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Infektiot	Kohonnut infektioalttius Sepsis	Trombosytopeeninen purppura	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hoitoon liittyvä toissijainen syöpä	
Veri ja imukudos	Verihiutaleniukkuus Kuumeinen neutropenia Anemia Pansytopenia Jyvässolujen niukkuus		
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteishyljintäsairaus Krooninen käänteishyljintäsairaus		
Umpieritys	Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta Hypogonadismi Kilpirauhasen vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt	Mielentilan muutokset	Sairaudesta johtuvat mielenterveyden häiriöt	
Hermosto	Päänsärky Aivosairaus Kouristuskohtaukset Aivoverenvuoto Muistin huononeminen Lievä halvaus	Ataksia	Leukoencefalopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen		
Sydän	Sydänpysähdys	Sydän- ja verenkiertoelimistön vajaatoiminta Sydänkohtaus	
Verisuonisto	Verenvuoto	Kohonnut verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkotulehdus	Itsesyntyinen keuhkokuumeoireyhtymä Keuhkoverenvuoto Keuhkopöhö Nenäverenvuoto Hypoksia Hengityspysähdys	Keuhkovaltimoiden verenpainetauti
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Suutulehdus Oksentelu Ripuli Vatsakipu	Suolitulehdus Suolentukkeuma	
Maksa ja sappi	Maksalaskimon tukos	Maksan toimintahäiriö	

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Ihon punoitus Ihon hilseily Pigmenttihäiriöt		Vaikeat toksiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Kasvun hidastuminen		
Munuaiset ja virtsatiet	Rakon toimintahäiriöt	Munuaisten toimintahäiriöt Virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Limakalvotulehdus Kipu Monien elinten toimintahäiriöt		
Tutkimukset	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Transaminaasipitoisuuden nousu Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Aspartaattiaminotransferaasin pitoisuuden nousu Alaniiniaminotransferaasin pitoisuuden nousu	Veren ureapitoisuuden nousu Veren epänormaali elektrolyyttipitoisuus Pidentynyt PT-aika	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tiotepan yliannostuksesta ei ole kokemusta. Vakavimmat yliannostuksesta odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat luuytimen toiminnan estyminen ja pansytopenia. Tiotepalle ei ole tunnettua vastalääkettä.

Potilaan verenkuvaa on seurattava tarkkaan ja tehokkaasiin tukitoimiin on ryhdyttävä, mikäli se on lääketieteellisesti aiheenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AC01

Vaikutusmekanismi

Tiotepa on polyfunktionaalinen soluille myrkyllinen aine, joka on kemiallisesti ja farmakologisesti sukua tyypisinappikaasulle. Tiotepan radiomimeettisen toiminnan uskotaan johtuvan etyleeni-imiiniradikaalien vapautumisesta, joka sädehoidon tapaan rikkoo DNA:n sidokset esimerkiksi

alkyloimalla guaniinia N7-asemassa, rikkomalla puriiniemäksen ja sokerin välisen sidoksen sekä vapauttamalla alkyloitua guaniinia.

Kliininen turvallisuus ja teho

Valmisteluhoidon on vähennettävä syöpäsoluja ja ihannetapauksessa hävitettävä sairaus. Tiotepan annosta rajoittava toksinen vaikutus on luuytimen tuhoutuminen, minkä ansiosta annosta voidaan nostaa huomattavasti autologisen HPCT-infuusion yhteydessä. Allogeenisen HPCT:n osalta valmisteluhoidon on heikennettävä immuunivastetta ja estettävä luuytimen toimintaa riittävästi solusiirteen hyljinnän estämiseksi. Koska tiotepalla on voimakkaasti luuytimen toimintaa estäviä ominaisuuksia, se voimistaa solusiirteen vastaanottajan immuunivasteen heikentämistä ja luuytimen toiminnan estämistä, mikä parantaa solusiirron onnistumista. Tämä kompensoi käänteishyljintäsairauteen liittyviä siirre versus leukemia (GVL) -ilmiöitä. Koska tiotepa on alkyloiva aine, se estää kasvainsolun kasvua *in vitro* kaikkein tehokkaimmin, ja samalla lääkevalmisteen pitoisuus veressä nousee vähiten. Koska ekstramedullaarista toksisuutta ei ilmene, vaikka annosta nostettaisiinkin luuytimelle myrkyllisiä annoksia suuremmaksi, tiotepaa on käytetty jo monen vuosikymmenen ajan muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen autologista ja allogeenista HPCT-hoitoa.

Jäljempänä on yhteenveto julkaistujen kliinisten tutkimusten tuloksista, jotka tukevat tiotepan tehoa:

AUTOLOGINEN HPCT

Verisairaudet

Solusiirto: Sellaiset valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat osoittautuneet luuydintä tuhoaviksi.

Elinaika ilman sairautta: Arvioiduksi luvuksi viiden vuoden kuluttua on ilmoitettu 43 prosenttia, mikä vahvistaa, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien potilaiden hoidossa.

Uusiutuminen: Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 60 prosenttia tai vähemmän, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Joistakin arvioiduista valmisteluhoidoista on ilmoitettu alle 60 prosentin uusiutumislukuja viiden vuoden kuluttua.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen oli 29–87 prosenttia; seuranta-aika oli 22–63 kuukautta.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu 2,5 prosentin ja 29 prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–21 prosenttia yhden vuoden kuluttua, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on jokin verisairaus.

Kiinteät kasvaimet

Solusiirto: Sellaiset valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat osoittautuneet luuydintä tuhoaviksi.

Elinaika ilman sairautta Yli vuoden pituisilta seurantajaksoilta ilmoitetut prosenttiluvut vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita kiinteistä kasvaimista kärsivien potilaiden hoidossa.

Uusiutuminen: Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 60 prosenttia tai vähemmän, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu 35–45 prosentin uusiutumislukuja viiden ja kuuden vuoden kuluttua.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen oli 30–87 prosenttia; seuranta-aika oli 11,7–87 kuukautta.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu nollan ja kahden prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvä kuolevuus oli 0–7,4 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta aikuisilla potilailla, joilla on kiinteä kasvain.

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Solusiirto: Siirto on onnistunut (92–100 prosenttia) kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, ja sen vaikutuksen katsottiin ilmenneen odotetussa ajassa. Tällä perusteella voidaan päätellä, että tiotepaa sisältävät valmisteluhoidot vaikuttavat luuydintä tuhoavasti.

GvHD (graft versus host disease eli käänteishyljintäsairaus): kaikissa arvioituissa valmisteluhoidoissa akuutin käänteishyljintäsairauden (asteet III–IV) esiintymisaste oli matala (4–24 prosenttia).

Elin aika ilman sairautta: Yli vuoden ja enintään viiden vuoden pituisilta seurantajaksoilta ilmoitetut prosenttiluvut vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien potilaiden hoidossa.

Uusiutuminen: Kaikkien tiotepaa sisältäneiden valmisteluhoitojen osalta uusiutumista koskevaksi luvuksi yli vuoden kuluttua on ilmoitettu 40 prosenttia, mitä lääkärit ovat pitäneet tehokkuuden osoittamisen kynnyksarvona. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu alle 40 prosentin uusiutumislukuja viiden ja kymmenen vuoden kuluttua.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen vaihteli 31 prosentista 81 prosenttiin; seuranta-aika vaihteli 7,3–120 kuukauden välillä.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: ilmoitetut luvut ovat pieniä, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden allogeenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksista kärsivillä aikuispotilailla.

Pediatriset potilaat

AUTOLOGINEN HPCT

Kiinteät kasvaimet

Solusiirto: Siirto on onnistunut kaikissa ilmoitetuissa, tiotepaa sisältäneissä valmisteluhoidoissa.

Elin aika ilman sairautta: Seuranta-aika oli 36–57 kuukautta, ja sairaudesta vapaa elin aika vaihteli 46 ja 70 prosentin välillä tarkastelluissa tutkimuksissa. Ottaen huomioon, että kaikilla hoidetuilla potilailla oli erittäin huonoennusteinen kiinteä kasvain, sairaudesta vapaan elinajan tulokset vahvistavat, että ennen autologista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita kiinteistä kasvaimista kärsivien lapsipotilaiden hoidossa.

Uusiutuminen: Kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, joissa käytettiin tiotepaa, uusiutumisluvut 12–57 kuukauden ajalta olivat 33–57 prosenttia. Ottaen huomioon, että kaikilla potilailla tauti on joko uusiutunut tai kiinteiden kasvainten ennuste on huono, nämä luvut tukevat tiotepaa sisältävien valmisteluhoitojen tehokkuutta.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen vaihteli 17 prosentista 84 prosenttiin; seuranta-aika vaihteli 12,3–99,6 kuukauden välillä.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: Hoito-ohjelmaan liittyvästä kuolevuudesta on ilmoitettu nollan ja 26,7 prosentin välisiä lukuja. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–18 prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoidon tehokkuuden autologisen HPCT-hoidon osalta lapsipotilailla, joilla on kiinteä kasvain.

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Solusiirto: Siirto on onnistunut kaikissa ilmoitetuissa tiotepaa sisältäneissä valmisteluhoidoissa; onnistumisaste on ollut 96–100 prosenttia. Hematologinen toipuminen on tapahtunut odotetussa ajassa.

Elin aika ilman sairautta: Yli vuoden kestäneeltä seurantajaksolta on ilmoitettu 40–75 prosentin lukuja. Sairaudesta vapaan elinajan tulokset vahvistavat, että ennen allogeenista HPCT-hoitoa annetut valmisteluhoidot, joissa on käytetty tiotepaa, ovat tehokkaita hoitostrategioita verisairauksista kärsivien lapsipotilaiden hoidossa.

Uusiutuminen: Kaikissa ilmoitetuissa valmisteluhoidoissa, joissa käytettiin tiotepaa, uusiutumisluvut olivat 15–44 prosenttia. Nämä tiedot tukevat tiotepaan perustuvien valmisteluhoitojen tehokkuutta kaikkien verisairauksien osalta.

Kokonaiseloönjääminen: Kokonaiseloönjääminen vaihteli 50–100 prosentin välillä; seuranta-aika oli 9,4–121 kuukautta.

Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuus ja siirteeseen liittyvä kuolevuus: Hoito-ohjelmaan liittyvä kuolevuutta koskevat luvut olivat 0–2,5 prosenttia. Siirteeseen liittyvän kuolevuuden luvut olivat 0–30

prosenttia, mikä vahvistaa tiotepaa sisältävän valmisteluhoitoon tehokkuuden allogeenisen HPCT-hoidon osalta verisairauksista kärsivillä lapsipotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tiotepan imeytyminen ruoansulatuskanavasta on epäluotettavaa: happoepätasapaino estää tiotepan antamisen suun kautta.

Jakautuminen

Tiotepa on hyvin lipofiilinen yhdiste. Laskimonsisäisen antamisen jälkeen vaikuttavan aineen plasmapitoisuudet sopivat two compartment -malliin, ja jakaantumisvaihe on nopea. Tiotepan jakautumistilavuus on suuri ja sen on ilmoitettu vaihtelevan 40,8 litraa/m² 75 litraan/m², mikä viittaa siihen, että valmiste jakautuu kehon kokonaisvesimäärään. Tiotepan näennäinen jakautumistilavuus vaikuttaa määräytyvän annetun annoksen mukaan. Plasman proteiineihin sitoutumaton fraktio on 70-90 prosenttia; tiotepan vähäistä sitoutumista gammaglobuliiniin ja minimaalista sitoutumista albumiiniin (10-30 prosenttia) on ilmoitettu.

Laskimonsisäisen antamisen jälkeen lääkeaineen pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on lähes sama kuin plasmassa; AUC-keskiarvo aivo-selkäydinnesteessä plasmasta nähden tiotepan osalta on 0,93. Aivo-selkäydinnesteen ja plasman pitoisuudet TEPA:n, tiotepasta ilmoitetun ensimmäisen aktiivisen metaboliitin, osalta ovat suuremmat kuin perusaineen pitoisuudet.

Biotransformaatio

Tiotepa metaboloituu nopeasti ja laajamittaisesti maksassa, ja virtsasta on löydetty metaboliitteja tunnin kuluttua infuusion jälkeen. Metaboliitit ovat aktiivisia alkyloivia aineita, mutta niiden merkitystä tiotepan kasvaimia tuhoavassa vaikutuksessa ei tunneta kovin hyvin. Tiotepasta poistetaan rikki hapettamalla sytokromi P450 (CYP2B- ja CYP3A-) -isoentsyymiperheiden kautta, jonka jälkeen se muuttuu pääasialliseksi ja aktiiviseksi metaboliitiksi nimeltä TEPA (trietyleenifosforiamidi).

Tiotepan ja sen tunnettujen metaboliittien erittymisen kokonaismäärä on 54–100 prosenttia alkyloivasta kokonaisvaikutuksesta, mikä viittaa siihen, että myös muita alkyloivia metaboliitteja on olemassa. GSH-konjugaattien muuttuessa N-asetyylikysteiinikonjugaateiksi muodostuu GSH:ta, kysteiinyyliiglysiiniä ja kysteiinikonjugaatteja. Näitä metaboliitteja ei löydy virtsasta, ja jos niitä muodostuu, ne erittyvät todennäköisesti sappeen, tai välimetaboliitteina ne muuttuvat nopeasti tiotepa-merkaptoraatiksi.

Eliminaatio

Tiotepan kokonaispuhdistuma vaihteli välillä 11,4-23,2 l/h/m². Eliminaation puoliintumisaika oli 1,5-4,1 tuntia. Tunnetut metaboliitit TEPA, monoklorotepa ja tiotepa-merkaptoraatti erittyivät kaikki virtsaan. Tiotepan ja TEPA:n erittyminen virtsan kautta on lähes päättynyt kuuden ja kahdeksan tunnin kuluttua. Tiotepan ja sen metaboliittien keskimääräinen poistuminen virtsan kautta on noin 0,5 prosenttia muuttumattoman lääkevalmisteen ja monoklorotepan osalta ja 11 prosenttia TEPA:n ja tiotepa-merkaptoraatin osalta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suurten tiotepa-annosten metabolisten puhdistumamekanismien saturaatiosta ei ole selviä todisteita.

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Älätään 2-12-vuotiaille lapsille annettujen suurten tiotepa-annosten farmakokinetiikka ei vaikuta muuttuvan verrattuna ilmoitettuihin tietoihin lapsista, joiden saama annos on ollut 75 mg/m², tai vastaavan suuruisia annoksia saaneista aikuisista.

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan eliminaatioon ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta:

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia tiotepan metabolismiin ja eliminaatioon ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkevalmisteesta ei ole tehty tavanomaisia tutkimuksia akuutista ja toistetun annoksen toksisuudesta. Tiotepan on osoitettu olevan genotoksinen *in vitro* ja *in vivo* sekä syöpää aiheuttava hiirillä ja rotilla. Tiotepan on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä ja haittaavan spermatogeneesiä uroshiirillä sekä munasarjojen toimintaa naarashiirillä. Se aiheutti epämuodostumia hiirille ja rotille sekä sikiökuolemia kaneille. Nämä vaikutukset syntyivät annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisillä käytetyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Thiotepa Riemser on epävakaakaan happamissa olosuhteissa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

Thiotepa Riemser 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: 18 kuukautta

Thiotepa Riemser 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: 24 kuukautta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen valmisteiden kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia, kun valmistetta säilytetään 2° C:n – 8° C:n lämpötilassa.

Laimennuksen jälkeen

Laimentamisen jälkeen valmisteiden kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia, kun valmistetta säilytetään 2° C – 8° C:n lämpötilassa, ja neljä (4) tuntia, kun valmistetta säilytetään 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa olla edellä mainittuja aikoja pidempiä, jos laimennus on tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2° C – 8° C).

Ei saa jäätä.

Käyttövalmiiksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Thiotepa Riemser 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tyyppin I lasista valmistettu kirkas injektiopullo, bromobutyylitulppa, sisältää 15 mg tiotepaa.

Thiotepa Riemser 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Tyypin I lasista valmistettu kirkas injektiopullo, bromobutyylitulppa, sisältää 100 mg tiotepaa.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Thiotepa Riemser-liuoksen valmistus käyttöä varten

Syöpälääkkeiden käsittelyyn ja hävittämiseen liittyviä toimintaohjeita on noudatettava. Kaikissa siirtomenettelyissä on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa ja mieluiten käytettävä pystysuoralla virtauksella varustettua laminaarivirtauskaappia.

Muiden syöpälääkkeiden tavoin myös Thiotepa Riemser -liuosten käsittelyssä ja käytettäväksi valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta valmiste ei joudu vahingossa kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa. Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa iholle, iho on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen

Thiotepa Riemser 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Thiotepa Riemser on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml steriiliä, injektionesteisiin käytettävää vettä.

Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä ruiskuun aseptisesti 1,5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Thiotepa Riemser 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Thiotepa Riemser on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml steriiliä, injektionesteisiin käytettävää vettä.

Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä ruiskuun aseptisesti 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Injektoi ruiskussa oleva vesi injektiopulloon kumitulpan läpi.

Poista ruisku ja neula ja sekoita liuos käsin kääntämällä injektiopulloa useamman kerran ylösalaisin. Vain värittömiä liuoksia, joissa ei ole minkäänlaisia hiukkasia, saa käyttää. Valmiiksi sekoitetut injektionesteet voivat samentua, mutta niitä voidaan edelleenkin käyttää.

Laimennus infuusiopussissa

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on hypotonista, ja se pitää laimentaa ennen potilaalle antamista 500 millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml) (1 000 millilitralla, jos annos on suurempi kuin 500 mg) tai sopivalla määrällä 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, jotta Thiotepa Riemser-liuoksen lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml.

Anto

Ennen antoa Thiotepa Riemser-infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta. Nesteet, joissa on sakkaa, on hävitettävä. Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen kestokatetri on huuhdeltava noin viidellä millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml). Infuusioliuos on annettava potilaalle käyttämällä infuusiiovälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin. Suodatus ei heikennä nesteen vaikutusta.

Hävittäminen

Thiotepa Riemser-liuos on kertakäyttöistä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Thiotepa Riemsler 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
tiotepa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioampullo sisältää 15 mg tiotepaa. Kun kuiva-aineeseen on lisätty 1,5 ml injektioneesteisiin
käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektioampullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon, käyttövalmiiksi sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen käytettävä 8 tunnin kuluessa, jos valmistetta on säilytetty
jäähäpissa.

Laimennuksen jälkeen käytettävä 24 tunnin kuluessa, jos valmistetta on säilytetty jäähäpissa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1536/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Thiotepa Riemsler 15 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
tiotepa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Sytostaatti.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

15 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Thiotepa Riemsler 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
tiotepa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioampullo sisältää 100 mg tiotepaa. Kun kuiva-aineeseen on lisätty 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg tiotepaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektioampullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon, käyttövalmiiksi sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen käytettävä 8 tunnin kuluessa, jos valmistetta on säilytetty jääkaapissa.

Laimennuksen jälkeen käytettävä 24 tunnin kuluessa, jos valmistetta on säilytetty jääkaapissa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1536/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Thiotepa Riemsler 100 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
tiotepa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Sytostaatti.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Thiotepa Riemser 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Thiotepa Riemser 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

tiotepa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Thiotepa Riemser on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Thiotepa Riemser-valmistetta
3. Miten Thiotepa Riemser-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Thiotepa Riemser-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Thiotepa Riemser on ja mihin sitä käytetään

Thiotepa Riemser-valmisteen vaikuttava aine on tiotepa, joka kuuluu alkyloivat aineet -nimisiin lääkkeisiin.

Thiotepa Riemser-valmistetta käytetään valmisteluhoitona luuydinsiirtoa odottaville potilaille. Se vaikuttaa tuhoamalla luuydinsoluja. Tämä mahdollistaa uusien luuydinsolujen (hematopoieettisten kantasolujen) siirtämisen, minkä ansiosta elimistö voi alkaa tuottaa terveitä verisoluja. Thiotepa Riemser-valmistetta voidaan käyttää sekä aikuis- että lapsipotilaille ja nuorille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Thiotepa Riemser-valmistetta

Älä käytä Thiotepa Riemser-valmistetta

- jos olet allerginen tiotepalle
- jos olet tai epäilet olevasi raskaana
- jos imetät
- jos sinulle annetaan keltakuume-, bakteeri- tai eläviä viruksia sisältäviä rokotteita.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin seuraavista:

- maksa- tai munuaisongelmia
- sydän- tai keuhko-ongelmia
- kouristuksia/kohtauksia (epilepsia) tai sinulla on joskus ollut niitä (jos hoitoon on käytetty fenytoiinia tai fosfenytoinia).

Koska Thiotepa Riemser tuhoaa luuydinsoluja, jotka aikaansaavat verisolujen muodostumisen, on hoidon aikana käytävä säännöllisesti verikokeissa veren kuvan seuraamiseksi.

Infektioiden ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi saat myös infektiolääkkeitä.

Thiotepa Riemser voi aiheuttaa jonkin toisen syövän tulevaisuudessa. Lääkäri keskustelee kanssasi tästä riskistä.

Muut lääkevalmisteet ja Thiotepa Riemser

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät tai jos epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärille ennen Thiotepa Riemser-hoidon aloittamista. Et saa käyttää Thiotepa Riemser-valmistetta raskauden aikana.

Thiotepa Riemser-hoitoa saavien naisten ja miesten on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana. Miesten ei pidä siittää lasta hoidon aikana eikä vuoteen hoidon päättymisen jälkeen.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääkevalmiste ihmisen rintamaitoon. Varotoimenpiteenä naiset eivät saa imettää Thiotepa Riemser-hoidon aikana.

Thiotepa Riemser voi heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Miespuolisten potilaiden on kysyttävä neuvoa siemennesteen tallettamisesta ennen hoidon alkua.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Todennäköisesti tiotepan tietyt haittavaikutukset, kuten huimaus, päänsärky ja näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa ajamiseen ja koneiden käyttöön. Jos havaitset tällaisia haittavaikutuksia, älä aja äläkä käytä koneita.

3. Miten Thiotepa Riemser-valmistetta käytetään

Lääkäri laskee sinulle oikean annoksen kehosi pinta-alan tai painon ja sairautesi mukaan.

Miten Thiotepa Riemser-valmistetta käytetään

Thiotepa Riemser-valmisteen antamisesta vastaa koulutettu hoitoalan ammattilainen. Thiotepa Riemser annetaan laskimonsisäisenä infuusiona (tiputuksena suoneen) injektiopullossa olevan lääkeaineen laimentamisen jälkeen. Infuusio kestää 2–4 tuntia.

Antotiheys

Infuusiot annetaan sinulle 12 tai 24 tunnin välein. Hoito voi kestää 5 päivää. Antotiheys ja hoidon kesto määräytyvät sairautesi mukaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Thiotepa Riemser-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset Thiotepa Riemser-hoidosta tai solusiirrosta voivat olla

- verenkierrossa olevien verisolujen määrän väheneminen (lääkevalmisteen toivottu vaikutus, jonka tehtävänä on valmistella elimistöäsi solusiirtoinfuusioon)
- infektio
- maksan toimintahäiriöt, mukaan luettuna maksalaskimon tukos
- solusiirteen hyökkäys elimistöäsi vastaan (käänteishyljintäsairaus)
- hengitysteiden komplikaatiot.

Lääkäri seuraa verisolu- ja maksaentsyymiarvojesi säännöllisesti, jotta nämä haittavaikutukset voidaan havaita ja hoitaa mahdollisimman varhain.

Thiotepa Riemser-valmisteen muiden haittavaikutusten esiintymisen yleisyys vaihtelee. Esiintymisen yleisyys on lueteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- lisääntynyt infektioalttius

- koko kehon tulehdustila (sepsis)
- valkosolujen, verihiutaleiden ja punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- solusiirteen hyökkäys elimistöäsi vastaan (käänteishyljintäsairaus)
- heitehuimaus, päänsärky, sumentunut näkö
- elimistön hallitsematon tärinä (kouristus)
- kihelmöinnin, pistelyn tai puutumisen tunne (tuntoharhat)
- liikuntakyvyn osittainen häviäminen
- sydänpysähdys
- pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- suun limakalvojen tulehdus (limakalvotulehdus)
- ärtynyt maha, ruokatorvi, suoli
- koolonin tulehdus
- anoreksia, ruokahalun heikentyminen
- korkea verensokeri
- ihottuma, kutina, hilseily
- ihonvärin muutokset (ei saa sekoittaa keltatautiin, katso jäljempänä)
- ihon punoitus (eryteema)
- hiustenlähtö
- selän ja vatsan alueen kipu, kipu
- lihas- ja nivelkipu
- sydämen sähköisen toiminnan epänormaalius (rytmihäiriöt)
- keuhkokudoksen tulehdus
- maksan suurentuminen
- elinten toiminnan muuttuminen
- maksalaskimon tukos (veno-occlusive disease, VOD)
- ihon ja silmien keltaisuus (keltatauti)
- kuulon heikkeneminen
- imuteiden tukkeutuminen
- korkea verenpaine
- kohonneet maksa-, munuais- ja ruoansulatusentsyymiarvot
- epänormaali veren elektrolyyttipitoisuus
- painonnousu
- kuume, yleinen heikkous, vilunväristykset
- verenvuoto
- nenäverenvuoto
- yleinen turvotus nesteen kerääntymisen vuoksi (edeema)
- kipu tai tulehdus infuusioneulan pistoskohdassa
- silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- siittiöiden määrän väheneminen
- emätinverenvuoto
- kuukautisten poisjäänti (amenorrea)
- muistinmenetys
- painon kehityksen ja pituuskasvun viivästyminen
- virtsarakon toimintahäiriöt
- testosteronin vajaatuotanto
- kilpirauhashormonin vajaatuotanto
- aivolisäkkeen vajaatoiminta
- sekavuustila

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä 1 käyttäjällä 10:stä)

- ahdistuneisuus, sekavuus
- aivovaltimon epänormaali pullistuminen ulospäin (kallonsisäinen valtimonpullistuma)
- kohonnut kreatiniinipitoisuus
- allergiset reaktiot

- verisuonitukos (veritulppa)
- sydämen rytmihäiriöt
- sydämen vajaatoiminta
- sydän- ja verenkiertoelimistön vajaatoiminta
- hapenpuutos
- nesteen kerääntyminen keuhkoihin (keuhkopöhö)
- keuhkoverenvuoto
- hengityspysähdys
- verivirtsaisuus (hematuria) ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta
- virtsarakon tulehdus
- kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, virtsamäärän väheneminen (dysuria ja oliguria)
- tyypiyhdistepitoisuuden nousu verenkierrassa
- kaihi
- maksan vajaatoiminta
- aivoverenvuoto
- yskä
- ummetus ja vatsavaivat
- suolistotukos
- mahalaukun puhkeama
- lihasjännityksen muutokset
- lihasten liikekoordinaation vaikea puutos
- verihiutaleiden vähydestä johtuvat mustelmat
- vaihdevuosisoireet
- syöpä (toissijaiset syövät)
- epänormaali aivotoiminta
- miehen ja naisen hedelmättömyys

Melko harvinaiset haattavaikutukset (saattaa esiintyä 1 käyttäjällä 100:stä)

- ihon tulehdukset ja kuoriutuminen (erythroderminen psoriaasi)
- sekavuus, hermostuneisuus, aistiharhat, levottomuus
- mahalaukun tai suolen haavauma
- sydämen lihaskudoksen tulehdus (sydänlihastulehdus)
- epänormaali sydämen tila (sydänlihassairaus)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- keuhkovaltimoiden (verisuonten) kohonnut verenpaine (keuhkovaltimoiden verenpainetauti)
- vaikeat ihovauriot (esim. vaikeat leesiot, vesikellot jne.), joita saattaa ilmetä koko kehon alueella ja jotka saattavat olla jopa hengenvaarallisia
- vauriot aivojen tiettyyn osaan (niin sanottuun valkeaan aineeseen), jotka saattavat olla jopa hengenvaarallisia (leukoencefalopatia).

Haattavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haattavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai hoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haattavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haattavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haattavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Thiotepa Riemser -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim./EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C -8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen valmiste säilyy kahdeksan tuntia, jos se säilytetään 2 °C - 8 °C:n lämpötilassa.

Laimentamisen jälkeen valmiste säilyy 24 tuntia, jos se säilytetään 2 °C - 8 °C:n lämpötilassa, tai neljä (4) tuntia, jos se säilytetään 25 °C:n lämpötilassa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Thiotepa Riemser sisältää

Thiotepa Riemser 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

- Vaikuttava aine on tiotepa. Yksi injektioampullo sisältää 15 mg tiotepaa. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

- Vaikuttava aine on tiotepa. Yksi injektioampullo sisältää 100 mg tiotepaa. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg tiotepaa (10 mg/ml).
- Thiotepa Riemser ei sisällä muita ainesosia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Thiotepa Riemser 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Thiotepa Riemser on valkoinen kiteinen jauhe. Se toimitetaan lasisessa injektioampullossa, joka sisältää 15 mg tiotepaa.

Thiotepa Riemser 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Thiotepa Riemser on valkoinen kiteinen jauhe. Se toimitetaan lasisessa injektioampullossa, joka sisältää 100 mg tiotepaa.

Pakkauskoko: 1 injektioampullo.

Myyntiluvan haltija

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksa

Valmistaja

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE

Thiotepa Riemser 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Thiotepa Riemser 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
tiotepa

Lue nämä ohjeet ennen Thiotepa Riemser-valmisteen käyttövalmiiksi sekoittamista ja antamista.

1. ESITTELY

Thiotepa Riemser 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Thiotepa Riemser toimitetaan 15 mg:n infuusiokuiva-aineena infuusionestettä varten.

Thiotepa Riemser 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Thiotepa Riemser toimitetaan 100 mg:n infuusiokuiva-aineena infuusionestettä varten.

Thiotepa Riemser on sekoitettava käyttövalmiiksi ja laimennettava ennen sen antamista potilaalle.

2. ERITYISET VAROTOIMET HÄVITTÄMISELLE JA MUUT KÄSITTELYOHJEET

Yleistä

Syöpälääkkeiden käsittelyyn ja hävittämiseen liittyviä toimintaohjeita on noudatettava. Kaikissa siirtomenettelyissä on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa ja mieluiten käytettävä pystysuoralla virtauksella varustettua laminaarivirtauskaappia.

Muiden syöpälääkkeiden tavoin myös Thiotepa Riemser-liuosten käsittelyssä ja valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta, jotta valmiste ei joudu vahingossa kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa. Tiotepalle vahingossa altistumisesta saattaa seurata paikallisia reaktioita. Sen vuoksi suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa infuusioliuosta valmistettaessa. Jos tiotepa-liuosta joutuu vahingossa iholle, iho on pestävä välittömästi perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos tiotepaa joutuu vahingossa kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdeltava välittömästi vedellä.

Thiotepa Riemser-annoksen laskeminen

Thiotepa Riemser-valmistetta käytetään erisuuruisina annoksina yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa ennen tavanomaista hematopoieettista kantasolusiirtoa (HPCT-hoito) potilailla, joilla on jokin verisairaus tai kiinteitä kasvaimia.

Thiotepa Riemser-valmisteen annostus aikuisilla ja pediatriasilla potilailla määritetään HPCT:n tyyppin (autologinen vai allogeeninen) ja sairauden mukaan.

Annostus aikuisilla

AUTOLOGINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg/sta/m²/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg/aan/m²/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m² (24,32 mg/kg).

LYMFOOMA

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m²/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 300 mg:aan/m²/päivä (8,10 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 2–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 900 mg/m² (24,32 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOLYMFOOMA

Suositusannos on 185 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

MULTIPPELI MYELOOMA

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m²/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m² (20,27 mg/kg).

Kiinteät kasvaimet

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 120 mg:sta/m²/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 2–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m² (21,62 mg/kg).

RINTASYÖPÄ

Suositusannos vaihtelee 120 mg:sta/m²/päivä (3,24 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan 3–5 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 800 mg/m² (21,62 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 125 mg:sta/m²/päivä (3,38 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 3–4 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m² (20,27 mg/kg).

MUNASARJASYÖPÄ

Suositusannos on 250 mg/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 500 mg/m² (13,51 mg/kg).

ITUSOLUKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 150 mg:sta/m²/päivä (4,05 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (6,76 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 750 mg/m² (20,27 mg/kg).

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 185 mg:sta/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m²/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m² (15 mg/kg).

LYMFOOMA

Suositusannos lymfooman hoidossa on 370 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

MULTIPPELI MYELOOMA

Suositusannos on 185 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä kertainfuusiona ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 185 mg/m² (5 mg/kg).

LEUKEMIA

Suositusannos vaihtelee 185 mg:sta/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) 481 mg:aan/m²/päivä (13 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–2 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 555 mg/m² (15 mg/kg).

TALASSEMIA

Suositusannos on 370 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 370 mg/m² (10 mg/kg).

Annostus pediatriisilla potilailla

AUTOLOGINEN HPCT

Kiinteät kasvaimet

Suositusannos kiinteiden kasvainten hoidossa vaihtelee 150 mg:sta/m²/päivä (6 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m²/päivä (14 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan 2–3 peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m² (42 mg/kg).

KESKUSHERMOSTOKASVAIMET

Suositusannos vaihtelee 250 mg:sta/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) 350 mg:aan/m²/päivä (14 mg/kg/päivä) päivittäisenä kertainfuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen autologista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 1 050 mg/m² (42 mg/kg).

ALLOGEENINEN HPCT

Verisairaudet

Suositusannos verisairauksissa vaihtelee 125 mg:sta/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kerran tai kahdesti päivässä annettavaan infuusioon, joka annetaan 1–3 peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa sen mukaan, mitä muita kemoterapia-aineita hoitoon kuuluu. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m² (15 mg/kg).

LEUKEMIA

Suositusannos on 250 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

TALASSEMIA

Suositusannos vaihtelee 200 mg:sta/m²/päivä (8 mg/kg/päivä) 250 mg:aan/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

HOITOON VASTAAMATON SYTOPENIA

Suositusannos on 125 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kolmena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 375 mg/m² (15 mg/kg).

PERINNÖLLISET SAIRAUDET

Suositusannos on 125 mg/m²/päivä (5 mg/kg/päivä) yhtenä päivittäisenä infuusiona, joka annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

SIRPPISOLUANEMIA

Suositusannos on 250 mg/m²/päivä (10 mg/kg/päivä) jaettuna kahteen päivittäiseen infuusioon ennen allogeenista HPCT-hoitoa. Koko valmisteluhoitojakson aikana ei saa ylittää suurinta sallittua kumulatiivista annosta, joka on 250 mg/m² (10 mg/kg).

Käyttövalmiiksi sekoittaminen

Thiotepa Riemser 15 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Thiotepa Riemser on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 1,5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä aseptisesti 1,5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskuun.

Thiotepa Riemser 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Thiotepa Riemser on sekoitettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

Käytä tätä varten ruiskua, jossa on neula, ja vedä sillä aseptisesti 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskuun.

Injektoidun ruiskussa oleva vesi injektiopulloon kumitulpan läpi.

Poista ruisku ja neula, ja sekoita liuos käsin kääntämällä injektiopullon useamman kerran ylösalaisin.

Vain värittömiä liuoksia, joissa ei ole minkäänlaisia hiukkasia, saa käyttää. Valmiiksi sekoitetut injektionesteet saattavat samentua, mutta niitä voidaan edelleenkin käyttää.

Laimennus infuusiopussissa

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on hypotonista, ja se pitää laimentaa ennen potilaalle antamista 500 millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml) (1 000 millilitralla, jos annos on suurempi kuin 500 mg) tai sopivalla määrällä 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, jotta Thiotepa Riemser-liuoksen lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5–1 mg/ml.

Anto

Ennen antoa Thiotepa Riemser-infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta. Nesteet, joissa on sakkaa, on hävitettävä.

Infuusioliuos on annettava potilaalle käyttämällä infuusiiovälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin. Suodatus ei heikennä nesteen vaikutusta.

Thiotepa Riemser on annettava aseptisesti 2–4 tuntia kestävässä infuusiona huoneenlämmössä (n. 25 °C) ja normaaleissa valaistusolosuhteissa.

Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen kestoputken on huuhdeltava noin viidellä millilitralla 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml).

Hävitäminen

Thiotepa Riemser-liuos on kertakäyttöistä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.