ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Un flacon de poudre contient 15 mg de thiotépa.
Après reconstitution avec 1,5 mL d'eau pour préparations injectables, chaque mL de solution contient 10 mg de thiotépa (10 mg/mL).

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Un flacon de poudre contient 100 mg de thiotépa.
Après reconstitution avec 10 mL d'eau pour préparations injectables, chaque mL de solution contient 10 mg de thiotépa (10 mg/mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre cristallisée blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Thiotepa Riemser est indiqué, en association avec d'autres chimiothérapies :

- avec ou sans irradiation corporelle totale (TBI), comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique ou autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), dans les maladies hématologiques de patients adultes et pédiatriques ;
- lorsqu'une chimiothérapie intensive avec support d'une GCSH est appropriée pour le traitement de tumeurs solides chez les patients adultes et pédiatriques.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration de Thiotepa Riemser doit être supervisée par un médecin expérimenté dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Posologie

Thiotepa Riemser est administré à différentes doses en association avec d'autres chimiothérapies, chez des patients présentant des maladies hématologiques ou des tumeurs solides, préalablement à une GCSH.

La posologie de Thiotepa Riemser est indiquée, chez les patients adultes et pédiatriques, en fonction du type de GCSH (autologue ou allogénique) et de la maladie.

Adultes

GCSH AUTOLOGUE

Maladies hématologiques

La dose recommandée pour les maladies hématologiques varie de 125 mg/m^2/jour (3,38 mg/kg/jour) à 300 mg/m^2/jour (8,10 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 à 4 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
LYMPHOME
La dose recommandée se situe entre 125 mg/m^2/jour (3,38 mg/kg/jour) et 300 mg/m^2/jour (8,10 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 à 4 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
LYMPHOME DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)
La dose recommandée est de 185 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 jours consécutifs avant une GCSH autologue, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
MYÉLOME MULTIPLE
La dose recommandée est de 150 mg/m^2/jour (4,05 mg/kg/jour) à 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue, (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

Tumeurs solides

La dose recommandée pour les tumeurs solides varie de 120 mg/m^2/jour (3,24 mg/kg/jour) à 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 2 à 5 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
CANCER DU SEIN
La dose recommandée se situe entre 120 mg/m^2/jour (3,24 mg/kg/jour) et 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 à 5 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)
La dose recommandée varie de 125 mg/m^2/jour (3,38 mg/kg/jour) à 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 3 à 4 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
CANCER DE L'OVAIRE
La dose recommandée est de 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
TUMEURS DES CELLULES GERMINALES
La dose recommandée se situe entre 150 mg/m^2/jour (4,05 mg/kg/jour) et 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

GCSH ALLOGÉNIQUE

Maladies hématologiques

La dose recommandée dans les maladies hématologiques varie de 185 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) à 481 mg/m^2/jour (13 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 1 à 3 jours consécutifs avant une GCSH allogénique (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
LYMPHOME
La dose recommandée pour le lymphome est de 370 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
MYÉLOME MULTIPLE
La dose recommandée est de 185 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 185 mg/m^2 (5 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
LEUCÉMIE
La dose recommandée se situe entre 185 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) et 481 mg/m^2/jour (13 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 1 à 2 jours consécutifs avant GCSH allogénique (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
THALASSÉMIE
La dose recommandée est de 370 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

Population pédiatrique

GCSH AUTOLOGUE

Tumeurs solides

La dose recommandée pour les tumeurs solides varie de 150 mg/m^2/jour (6 mg/kg/jour) à 350 mg/m^2/jour (14 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 à 3 jours avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)
La dose recommandée se situe entre 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) et 350 mg/m^2/jour (14 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue, (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

GCSH ALLOGÉNIQUE

Maladies hématologiques

La dose recommandée pour les maladies hématologiques varie de 125 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) à 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 1 à 3 jours consécutifs avant une GCSH allogénique (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

LEUCÉMIE
La dose recommandée est de 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
THALASSÉMIE
La dose recommandée se situe entre 200 mg/m^2/jour (8 mg/kg/jour) et 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
CYTOPÉNIE RÉFRACTAIRE
La dose recommandée est de 125 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
MALADIES GÉNÉTIQUES
La dose recommandée est de 125 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 jours consécutifs avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
ANÉMIE FALCIFORME
La dose recommandée est de 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

Populations spéciales

Insuffisance rénale
Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Le thiotépa et ses métabolites étant faiblement excrétés dans l'urine, il n'y a pas de recommandation de modification de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, la prudence est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Le thiotépa n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le thiotépa étant principalement métabolisé par le foie, il convient d'être prudent lorsqu'il est utilisé chez des patients présentant une altération préexistante de la fonction hépatique, en particulier chez ceux qui ont une insuffisance hépatique sévère. Il n'y a pas de recommandation de changement de la dose pour les modifications passagères des paramètres hépatiques (voir rubrique 4.4).

Patients âgés
L'administration de thiotépa n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des patients âgés. Toutefois, dans des études cliniques, une certaine proportion de patients de plus de 65 ans ont reçu la même dose cumulée que les autres patients. Aucun ajustement de la dose n'a été jugé nécessaire.

Mode d'administration
Thiotepa Riemser doit être administré par voie intraveineuse. Il doit être administré par un professionnel de santé compétent, par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 à 4 heures via un cathéter veineux central.

Chaque flacon de 15 mg de thiotépa doit être reconstitué avec 1,5 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

Chaque flacon de 100 mg de thiotépa doit être reconstitué avec 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

Le volume total des flacons reconstitués à administrer doit être ensuite dilué dans 500 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), avant administration (1 000 mL si la dose dépasse 500 mg). Chez les patients pédiatriques, si la dose est inférieure à 250 mg, un volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) devra être utilisé afin

d'obtenir une concentration finale de Thiotepa Riemser comprise entre 0,5 et 1 mg/mL. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution subséquente avant administration, voir rubrique 6.6.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament
Des réactions locales liées à une exposition accidentelle au thiotépa peuvent survenir. Il est donc recommandé de porter des gants pour préparer la solution pour perfusion. En cas de contact accidentel de la solution de thiotépa avec la peau, laver immédiatement la zone exposée abondamment à l'eau et au savon. En cas de contact accidentel de thiotépa avec des muqueuses, rincer les zones exposées abondamment à l'eau (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active.
Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
Utilisation concomitante du vaccin contre la fièvre jaune, ainsi que de vaccins vivants viraux ou bactériens (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La conséquence du traitement par le thiotépa à la posologie recommandée est une myélosuppression profonde, apparaissant chez tous les patients. Il peut se développer une granulocytopénie, une thrombocytopénie ou une anémie sévère, ou une combinaison quelconque de plusieurs de ces effets. Il est indispensable d'effectuer fréquemment des numérations sanguines complètes, notamment des formules leucocytaires et des numérations des plaquettes, pendant le traitement et jusqu'à la guérison. Il convient de recourir à la transfusion de plaquettes et de globules rouges, ainsi qu'à l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques tels que le G-CSF (*Granulocyte-colony stimulating factor*), si elles sont médicalement indiquées. Des numérations quotidiennes des globules blancs et des plaquettes sont recommandées pendant le traitement par le thiotépa et après la greffe pendant au moins 30 jours.

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

Le thiotépa n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le thiotépa étant essentiellement métabolisé par le foie, il convient de prendre des précautions lorsqu'il est utilisé chez des patients qui présentent une insuffisance préexistante de la fonction hépatique, en particulier chez ceux qui ont une insuffisance hépatique sévère. Lors du traitement de ces patients, il est recommandé de veiller à ce que les transaminases, les phosphatases alcalines et la bilirubine sériques soient surveillées régulièrement après la greffe, pour une détection rapide d'une hépatotoxicité.

Les patients qui ont reçu au préalable une radiothérapie, trois cycles de chimiothérapie ou plus, ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure, peuvent avoir un risque augmenté de maladie hépatique veino-occlusive (voir rubrique 4.8).

La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents de maladies cardiaques et la fonction cardiaque doit être surveillée régulièrement chez les patients sous thiotépa.

Des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de maladies rénales et une surveillance périodique de la fonction rénale doit être envisagée pendant le traitement par le thiotépa.

Le thiotépa pourrait induire une toxicité pulmonaire susceptible de s'ajouter aux effets produits par d'autres agents cytotoxiques (busulfan, fludarabine et cyclophosphamide) (voir rubrique 4.8).

Une irradiation cérébrale ou crâniospinale préalable peut contribuer à induire des réactions toxiques graves (par ex. encéphalopathie).

L'augmentation du risque de malignité secondaire avec le thiotépa, cancérogène connu chez l'homme, doit être expliquée au patient.

Une utilisation concomitante de vaccins vivants atténués (à l'exception des vaccins contre la fièvre jaune), de phénytoïne et de fosphénytoïne n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Le thiotépa ne doit pas être administré simultanément avec du cyclophosphamide, lorsque les deux médicaments figurent dans le même traitement de conditionnement. Thiotepa Riemser doit être administré après la fin de toute perfusion de cyclophosphamide (voir rubrique 4.5).

Pendant l'utilisation concomitante de thiotépa et d'inhibiteurs du cytochrome CYP2B6 ou CYP3A4, les patients doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux des signes cliniques (voir rubrique 4.5).

Comme la plupart des agents alkylants, le thiotépa pourrait diminuer la fécondité masculine ou féminine. Les patients masculins doivent se renseigner sur la cryoconservation de spermatozoïdes avant le début du traitement et ne pas concevoir d'enfant au cours et pendant l'année qui suit l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions spécifiques avec le thiotépa
Les vaccins vivants viraux et bactériens ne doivent pas être administrés à un patient recevant un agent chimiothérapeutique immunosuppresseur et au moins trois mois doivent s'écouler entre l'interruption du traitement et la vaccination.

Le thiotépa semble être métabolisé via les cytochromes CYP2B6 et CYP3A4. Une co-administration d'inhibiteurs du CYP2B6 (par exemple, clopidogrel et ticlopidine) ou du CYP3A4 (par exemple, antifongiques azolés, macrolides tels qu'érythromycine, clarithromycine, télithromycine, et inhibiteurs de protéases) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du thiotépa et une diminution potentielle des concentrations du métabolite actif TEPA. Une co-administration d'inducteurs du cytochrome P450 (tels que rifampicine, carbamazépine, phénobarbital) peut intensifier le métabolisme du thiotépa et entraîner ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif. Par conséquent, pendant l'utilisation concomitante du thiotépa et de ces médicaments, les patients doivent faire l'objet d'un suivi clinique rigoureux.

Le thiotépa est un inhibiteur faible du CYP2B6 et peut donc potentiellement faire augmenter les concentrations plasmatiques de substances métabolisées via le CYP2B6, comme l'ifosfamide, le tamoxifène, le bupropion, l'éfavirenz et le cyclophosphamide. Le CYP2B6 catalyse la conversion métabolique du cyclophosphamide vers sa forme active, le 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP) et une co-administration de thiotépa peut donc conduire à une diminution des concentrations de 4-OHCP actif. Par conséquent, un suivi clinique doit être mis en place pendant l'utilisation concomitante du thiotépa et de ces médicaments.

Contre-indications d'une utilisation concomitante
Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie généralisée fatale provoquée par le vaccin.

Plus généralement, les vaccins vivants viraux et bactériens ne doivent pas être administrés à un patient recevant un agent chimiothérapeutique immunosuppresseur et au moins trois mois doivent s'écouler entre l'interruption du traitement et la vaccination.

Utilisation concomitante non recommandée
Vaccins vivants atténués (à l'exception du vaccin contre la fièvre jaune) : risque de maladie systémique, pouvant être fatale. Ce risque est augmenté chez les sujets qui sont déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente.

Un vaccin à virus inactivé doit être utilisé à la place, dans la mesure du possible (poliomyélite).

Phénytoïne : risque d'exacerbation de convulsions en raison de la diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne due au médicament cytotoxique ou risque d'augmentation de la toxicité et perte d'efficacité du médicament cytotoxique, en raison d'une intensification du métabolisme hépatique par la phénytoïne.

Utilisation concomitante à examiner
Ciclosporine, tacrolimus : immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Les agents chimiothérapeutiques alkylants, y compris le thiotépa, inhibent la pseudocholinestérase plasmatique de 35 % à 70 %. L'action de la succinylcholine peut être prolongée de 5 à 15 minutes.

Le thiotépa ne doit pas être administré simultanément avec le cyclophosphamide, lorsque les deux médicaments figurent dans le même traitement de conditionnement. Thiotepa Riemser doit être donné après la fin de toute perfusion de cyclophosphamide.

L'utilisation concomitante de thiotépa et d'autres agents myélosuppresseurs ou myélotoxiques (notamment cyclophosphamide, melphalan, busulfan, fludarabine, tréosulfan) peut augmenter le risque de réactions hématologiques indésirables, du fait du chevauchement des profils de toxicité de ces médicaments.

Interaction commune à tous les médicaments cytotoxiques
En raison de l'augmentation du risque thrombotique en cas de malignité, l'utilisation d'un traitement anticoagulant est fréquente. La forte variabilité intra-individuelle de l'état de coagulation pendant une maladie maligne et l'interaction potentielle entre des anticoagulants oraux et une chimiothérapie anticancéreuse requièrent, en cas de décision de traiter le patient par des anticoagulants oraux, une augmentation de la fréquence de la surveillance de l'INR (*International Normalised Ratio* ou rapport normalisé international).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et un test de grossesse doit être réalisé avant de commencer le traitement. Les patients de sexe masculin ne doivent pas concevoir d'enfant au cours du traitement et pendant l'année qui suit l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.3).

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du thiotépa pendant la grossesse. Dans des études précliniques, il s'est avéré que le thiotépa, comme la plupart des agents alkylants, provoque une létalité embryofoetale et une tératogénicité (voir rubrique 5.3). Par conséquent, le thiotépa est contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement
On ne sait pas si le thiotépa/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison de ses propriétés pharmacologiques et de sa toxicité potentielle pour les nouveaux-nés/nourrissons allaités, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par le thiotépa.

Fertilité
Comme la plupart des agents alkylants, le thiotépa peut diminuer la fertilité masculine et féminine. Les patients masculins doivent se renseigner sur une cryoconservation de spermatozoïdes avant de commencer le traitement (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Thiotepa Riemser a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est probable que certaines réactions indésirables du thiotépa telles que sensation vertigineuse, céphalées et vision trouble pourraient affecter ces fonctions.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du thiotépa a été examinée dans le cadre d'une revue des événements indésirables rapportés dans des publications de données issues d'études cliniques. Dans ces études, 6 588 patients adultes et 902 patients pédiatriques au total ont reçu du thiotépa pour un traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Des toxicités graves affectant les systèmes hématologique, hépatique et respiratoire ont été considérées comme des conséquences attendues du traitement de conditionnement et du processus de greffe. Ces conséquences comprennent l'infection et la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), qui, bien que non directement liées, représentaient les principales causes de morbidité et de mortalité, en particulier dans la GCSH allogénique.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les différents traitements de conditionnement incluant du thiotépa sont les suivants : infections, cytopénie, GVHD aiguë et GVHD chronique, troubles gastro-intestinaux, cystite hémorragique et inflammation des muqueuses.

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

Liste des effets indésirables

Adultes

Les effets indésirables considérés comme ayant au moins un lien possible avec un traitement de conditionnement incluant du thiotépa, rapportés chez des patients adultes à une fréquence supérieure à un cas isolé, sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Dans chaque groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations	Augmentation de la sensibilité aux infections Sepsis		Syndrome du choc toxique	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Malignité secondaire liée au traitement		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Thrombocytopénie Neutropénie fébrile Anémie Pancytopénie Granulocytopénie			

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction aiguë du greffon contre l'hôte Réaction chronique du greffon contre l'hôte	Hypersensibilité		
Affections endocriniennes		Hypopituitarisme		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Diminution de l'appétit Hyperglycémie			
Affections psychiatriques	État de confusion Modifications de l'état mental	Anxiété	Délire Nervosité Hallucination Agitation	
Affections du système nerveux	Sensation de vertige Céphalées Vision trouble Encéphalopathie Convulsion Paresthésie	Anévrisme intracrânien Trouble extrapyramidal Trouble cognitif Hémorragie cérébrale		Leuco-encéphalo-pathie
Affections oculaires	Conjonctivite	Cataracte		
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Baisse de l'audition Ototoxicité Acouphènes			
Affections cardiaques	Arythmie	Tachycardie Insuffisance cardiaque	Cardiomyo-pathie Myocardite	
Affections vasculaires	Lymphœdème Hypertension	Hémorragie Embolie		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Syndrome de pneumonie idiopathique Épistaxis	Œdème pulmonaire Toux Pneumonite	Hypoxie	
Affections gastrointestinales	Nausées Stomatite Œsophagite Vomissements Diarrhée Dyspepsie Douleurs abdominales Entérite Colite	Constipation Perforation gastro-intestinale Iléus	Ulcère gastro-intestinal	
Affections hépatobiliaires	Maladie veino-occlusive hépatique Hépatomégalie Ictère			

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption Prurit Alopécie	Érythème	Trouble de la pigmentation Psoriasis érythro-dermique	Eruptions cutanées toxiques sévères, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie Myalgie Arthralgie			
Affections du rein et des voies urinaires	Cystite hémorragique	Dysurie Oligurie Insuffisance rénale Cystite Hématurie		
Affections des organes de reproduction et du sein	Azoospermie Aménorrhée Hémorragie vaginale	Symptômes de ménopause Infécondité féminine Infécondité masculine		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie Asthénie Frissons Œdème généralisé Inflammation au site d'injection Douleur au site d'injection Inflammation des muqueuses	Défaillance multiviscérale Douleurs		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Investigations	Prise de poids Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation des transaminases Augmentation de l'amylase sanguine	Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de l'urée sanguine Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase Augmentation des phosphatases alcalines sanguines Augmentation de l'aspartate aminotransférase		

Population pédiatrique

Les effets indésirables considérés comme ayant au moins un lien possible avec un traitement de conditionnement incluant du thiotépa, rapportés chez des patients pédiatriques à une fréquence supérieure à un cas isolé, sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Dans chaque groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Augmentation de la sensibilité aux infections Sepsis	Purpura thrombo-cytopénique	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Malignité secondaire liée au traitement	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie Neutropénie fébrile Anémie Pancytopénie Granulocytopénie		
Affections du système immunitaire	Réaction aiguë du greffon contre l'hôte Réaction chronique du greffon contre l'hôte		
Affections endocriniennes	Hypopituitarisme Hypogonadisme Hypothyroïdie		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Hyperglycémie		
Affections psychiatriques	Modifications de l'état mental	Trouble mental dû à l'état médical général	
Affections du système nerveux	Céphalées Encéphalopathie Convulsion Hémorragie cérébrale Baisse de la mémoire Parésie	Ataxie	Leucoencéphalopathie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Baisse de l'audition		
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque	Insuffisance cardiovasculaire Insuffisance cardiaque	
Affections vasculaires	Hémorragie	Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumonie	Syndrome de pneumonie idiopathique Hémorragie pulmonaire Œdème pulmonaire Épistaxis Hypoxie Arrêt respiratoire	Hypertension artérielle pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées Stomatite Vomissements Diarrhée Douleurs abdominales	Entérite Obstruction intestinale	
Affections hépatobiliaires	Maladie veino-occlusive hépatique	Insuffisance hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption Érythème Desquamation Trouble de la pigmentation		Eruptions cutanées toxiques sévères, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Retard de croissance		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Troubles de la vessie	Insuffisance rénale Cystite hémorragique	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie Inflammation des muqueuses Douleurs Défaillance multiviscérale		
Investigations	Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation des transaminases Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de l'alanine aminotransférase	Augmentation de l'urée sanguine Électrolytes sanguins anormaux Augmentation du taux de prothrombine	

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le thiotépa. Les effets indésirables les plus importants attendus en cas de surdosage sont une myéloablation et une pancytopénie.
Il n'y a pas d'antidote connu pour le thiotépa.

L'état hématologique doit être étroitement surveillé et des mesures de soutien vigoureuses doivent être instaurées si elles sont médicalement indiquées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, agents alkylants, Code ATC : L01AC01

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

Efficacité et sécurité cliniques
Le traitement de conditionnement doit produire une cytoréduction et idéalement l'éradication de la maladie. L'effet toxique *dose-limitant* du thiotépa est l'ablation de la moelle, ce qui permet une augmentation rapide des doses avec la perfusion d'une GCSH autologue. Dans le cas d'une GCSH allogénique, le traitement de conditionnement doit être suffisamment immunosuppresseur et myéloablatif pour éviter le rejet du greffon par l'hôte. En raison de ses caractéristiques hautement myéloablatives, le thiotépa accroît l'immunosuppression et la myéloablation chez le receveur,

renforçant ainsi la prise de la greffe ; cela compense la perte des effets du greffon contre les cellules malignes ou GvL (*graft versus leukemia*), liés à la GVHD. En tant qu'agent alkylant, le thiotépa produit l'inhibition la plus profonde de la croissance des cellules tumorales *in vitro* avec la plus faible augmentation de la concentration en médicament. Grâce à son absence de toxicité extramédullaire en dépit d'augmentations de la dose jusqu'au-delà des doses myélotoxiques, le thiotépa est utilisé depuis des décennies en association avec d'autres médicaments de chimiothérapie préalablement à une GCSH autologue et allogénique.
Les résultats d'études cliniques publiées étayant l'efficacité du thiotépa sont résumés ci-dessous.

GCSH AUTOLOGUE
Maladies hématologiques
Prise de la greffe : Les traitements de conditionnement incluant du thiotépa se sont avérés myéloablatifs.
Survie sans maladie (DFS, disease free survival) : Un taux estimé à 43 % à cinq ans a été rapporté, confirmant que les traitements de conditionnement incluant du thiotépa suivi d'une GCSH autologue sont des stratégies thérapeutiques efficaces dans le traitement de patients présentant des maladies hématologiques.
Rechute : Dans tous les traitements de conditionnement incluant du thiotépa, des taux de rechute à plus d'un an égaux ou inférieurs à 60 % ont été rapportés ; ce que les médecins considéraient comme constituant le seuil d'efficacité. Dans certains des traitements de conditionnement qui ont été évalués, des taux de rechute inférieurs à 60 % ont également été rapportés à 5 ans.
Survie globale (OS, overall survival) : L'OS variait entre 29 % et 87 % pour un suivi allant de 22 à 63 mois.
Mortalité liée au schéma thérapeutique (RRM, regimen related ortality) et mortalité liée à la greffe (TRM, transplant related mortality) : Des valeurs de RRM allant de 2,5 % à 29 % ont été rapportées. Les valeurs de TRM se situaient entre 0 % et 21 % à 1 an, confirmant la sécurité du traitement de conditionnement incluant du thiotépa pour la GCSH autologue, chez des patients adultes présentant des maladies hématologiques.
Tumeurs solides
Prise de la greffe : Les traitements de conditionnement incluant du thiotépa se sont avérés myéloablatifs.
Survie sans maladie (DFS) : Les pourcentages indiqués pour des périodes de suivi de plus d'un an confirment que les traitements de conditionnement incluant du thiotépa suivi d'une GCSH autologue constituent des choix efficaces pour le traitement de patients présentant des tumeurs solides.
Rechute : Dans tous les traitements de conditionnement incluant du thiotépa, des taux de rechute à plus d'un an inférieurs à 60 % ont été rapportés ; ce que les médecins considéraient comme constituant le seuil d'efficacité. Dans certains cas, des taux de rechute de 35 % et de 45 % ont été rapportés respectivement à 5 ans et à 6 ans.
Survie globale (OS) : L'OS variait entre 30 % et 87 % pour un suivi allant de 11,7 à 87 mois.
Mortalité liée au schéma thérapeutique (RRM) et mortalité liée à la greffe (TRM) : Des valeurs de RRM entre 0 % et 2 % ont été rapportées. Les valeurs de TRM se situaient entre 0 % et 7,4 %, confirmant la sécurité du traitement de conditionnement incluant du thiotépa pour la GCSH autologue, chez des patients adultes présentant des tumeurs solides.

GCSH ALLOGENIQUE
Maladies hématologiques
Prise de la greffe : La prise de la greffe a été obtenue (92 % à 100 %) dans tous les traitements de conditionnement mentionnés et il a été considéré qu'elle intervenait dans le délai attendu. Par conséquent, il peut être conclu que les traitements de conditionnement incluant du thiotépa sont myéloablatifs.
Réaction du greffon contre l'hôte (GvHD, graft versus host disease) : Tous les traitements de conditionnement évalués démontraient une faible incidence de GvHD aiguë de grade III-IV (de 4 % à 24 %).
Survie sans maladie (DFS) : Les pourcentages rapportés pour des périodes de suivi supérieures à 1 an et jusqu'à 5 ans confirment que les traitements de conditionnement incluant du thiotépa suivi d'une GCSH allogénique sont des choix efficaces pour le traitement de patients présentant des maladies hématologiques.

Rechute : Dans tous les traitements de conditionnement incluant du thiotépa, des taux de rechute à plus d'un an inférieurs à 40 % ont été rapportés ; ce que les médecins considéraient comme constituant le seuil d'efficacité. Dans certains cas, des taux de rechute inférieurs à 40 % ont également été rapportés à 5 ans et à 10 ans.
Survie globale (OS) : L'OS variait entre 31 % et 81 % pour un suivi allant de 7,3 à 120 mois.
Mortalité liée au schéma thérapeutique (RRM) et mortalité liée à la greffe (TRM) : Des valeurs faibles ont été rapportées, confirmant la sécurité du traitement de conditionnement incluant du thiotépa pour la GCSH allogénique**,** chez des patients adultes présentant des maladies hématologiques.

Population pédiatrique

GCSH AUTOLOGUE
Tumeurs solides
Prise de la greffe : Elle a été obtenue pour tous les schémas thérapeutiques de conditionnement rapportés incluant du thiotépa.
Survie sans maladie (DFS) : Pour un suivi de 36 à 57 mois, la DFS se situait entre 46 % et 70 % dans les études mentionnées. Compte tenu du fait que tous les patients avaient été traités pour des tumeurs solides à haut risque, les résultats de DFS confirment que les traitements de conditionnement incluant du thiotépa suivi d'une GCSH autologue sont des stratégies thérapeutiques efficaces pour le traitement de patients pédiatriques présentant des tumeurs solides.
Rechute : Dans tous les schémas de traitement de conditionnement incluant du thiotépa qui ont été rapportés, les taux de rechute aux temps compris entre 12 et 57 mois variaient de 33 % à 57 %. Compte tenu du fait que tous les patients souffraient de tumeurs solides récurrentes ou de pronostic défavorable, ces taux étayent l'efficacité des traitements de conditionnement à base de thiotépa.
Survie globale (OS) : L'OS était de 17 % à 84 % pour un suivi de 12,3 à 99,6 mois.
Mortalité liée au schéma thérapeutique (RRM) et mortalité liée à la greffe (TRM) : Des valeurs de RRM entre 0 % et 26,7 % ont été rapportées. Les valeurs de TRM se situaient entre 0 % et 18 %, confirmant la sécurité des traitements de conditionnement incluant du thiotépa pour la GCSH autologue chez des patients pédiatriques présentant des tumeurs solides.

GCSH ALLOGENIQUE
Maladies hématologiques
Prise de la greffe : Elle a été obtenue pour tous les schémas thérapeutiques de conditionnement évalués incluant du thiotépa, avec un taux de succès de 96 % à 100 %. La récupération hématologique a eu lieu dans le délai attendu.
Survie sans maladie (DFS) : Des pourcentages de 40 % à 75 % pour un suivi supérieur à 1 an ont été rapportés. Les résultats de DFS confirment que les traitements de conditionnement incluant du thiotépa suivis d'une GCSH allogénique sont des stratégies thérapeutiques efficaces pour le traitement de patients pédiatriques présentant des maladies hématologiques.
Rechute : Dans tous les schémas de traitement de conditionnement incluant du thiotépa qui ont été rapportés, le taux de rechute se situait entre 15 % et 44 %. Ces données étayent l'efficacité des schémas de conditionnement à base de thiotépa pour toutes les maladies hématologiques.
Survie globale (OS) : L'OS variait entre 50 % et 100 % pour un suivi allant de 9,4 à 121 mois.
Mortalité liée au schéma thérapeutique (RRM) et mortalité liée à la greffe (TRM) : Des valeurs de RRM de 0 % à 2,5 % ont été rapportées. Les valeurs de TRM se situaient entre 0 % et 30 %, confirmant la sécurité du traitement de conditionnement incluant du thiotépa pour la GCSH allogénique chez des patients pédiatriques présentant des maladies hématologiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'absorption du thiotépa dans le tractus gastro-intestinal est peu fiable : une instabilité en milieu acide empêche l'administration du thiotépa par voie orale.

Distribution
Le thiotépa est un composé hautement lipophile. Après une administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques de la substance active suivent un modèle à deux compartiments avec une

phase de distribution rapide. Le volume de distribution du thiotépa est important et il a été rapporté qu'il varie entre 40,8 L/m^2 et 75 L/m^2, indiquant une distribution dans la totalité de l'eau de l'organisme. Le volume apparent de distribution du thiotépa semble indépendant de la dose administrée. La fraction non liée aux protéines présente dans le plasma est de 70 à 90 % ; une liaison insignifiante du thiotépa à des gamma-globulines et une liaison minimale à l'albumine (10 à 30 %) ont été rapportées.
Après administration intraveineuse, l'exposition au médicament dans le LCR est pratiquement équivalente à celle du produit présent dans le plasma ; le rapport moyen entre les ASC dans le LCR et le plasma pour le thiotépa est de 0,93. Les concentrations dans le LCR et le plasma de TEPA, premier métabolite actif du thiotépa ayant été décrit, sont supérieures aux concentrations du composé parent.

Biotransformation
Le thiotépa est soumis à un métabolisme hépatique rapide et intense et des métabolites ont pu être détectés dans les urines 1 heure après la perfusion. Les métabolites sont des agents alkylants actifs, mais il reste à découvrir le rôle qu'ils jouent dans l'activité antitumorale du thiotépa. Le thiotépa subit une désulfurisation oxydative via les familles d'isoenzymes des cytochromes P450, CYP2B et CYP3A en son métabolite principal et actif, le TEPA (triéthylènephosphoramide). La quantité totale excrétée de thiotépa et de ses métabolites identifiés représente 54 à 100 % de la totalité de l'activité alkylante, ce qui indique la présence d'autres métabolites alkylants. Pendant la conversion des conjugués au glutathion (GSH) en conjugués à la N-acétylcystéine, il se forme des conjugués au GSH, à la cystéinylglycine et à la cystéine. Ces métabolites ne se retrouvent pas dans l'urine, et, s'ils se forment, ils sont probablement excrétés dans la bile ou sous forme de métabolites intermédiaires rapidement convertis en thiotépa-mercapturate.

Élimination
La clairance totale du thiotépa se situait entre 11,4 et 23,2 L/h/m^2. La demi-vie d'élimination variait de 1,5 à 4,1 heures. Les métabolites TEPA identifiés, le monochlorotépa et le thiotépa-mercapturate, sont tous excrétés dans l'urine. L'excrétion urinaire du thiotépa et du TEPA est presque complète après 6 et 8 heures respectivement. La récupération urinaire moyenne du thiotépa et de ses métabolites est de 0,5 % pour le médicament inchangé et le monochlorotépa et de 11 % pour le TEPA et le thiotépa-mercapturate.

Linéarité/non-linéarité
Il n'y a pas de preuve claire de saturation des mécanismes de clairance métabolique à hautes doses de thiotépa.

Populations spéciales

Population pédiatrique
Les propriétés pharmacocinétiques du thiotépa à fortes doses chez les enfants âgés de 2 à 12 ans ne paraissent pas différentes de celles rapportées chez des enfants recevant 75 mg/m^2 ou chez des adultes recevant des doses similaires.

Dysfonction rénale
Les effets de la dysfonction rénale sur l'élimination du thiotépa n'ont pas été évalués.

Dysfonction hépatique
Les effets de la dysfonction hépatique sur le métabolisme et l'élimination du thiotépa n'ont pas été évalués.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude conventionnelle de toxicologie aiguë et répétée n'a été réalisée.
Le thiotépa s'est avéré génotoxique *in vitro* et *in vivo* et carcinogène chez la souris et le rat.
Il a été montré que le thiotépa diminue la fertilité, interfère avec la spermatogenèse chez les souris mâles et diminue la fonction ovarienne chez les souris femelles. Il est tératogène chez la souris et le rat

et fœtolétal chez le lapin. Ces effets ont été observés à des doses inférieures à celles utilisées chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Thiotepa Riemser est instable en milieu acide.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion: 18 mois

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion: 24 mois

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

Après dilution
La durée de stabilité chimique et physique démontrée à l'utilisation pour le médicament dilué est de 24 heures entre 2 °C et 8 °C et de 4 heures lorsque stocké à 25 °C.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Flacon en verre incolore de type I avec bouchon en bromobutyle, contenant 15 mg de thiotépa.

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Flacon en verre incolore de type I avec bouchon en bromobutyle, contenant 100 mg de thiotépa.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de Thiotepa Riemser
Des procédures concernant la manipulation et l'élimination correctes des médicaments anticancéreux doivent être appliquées. Toutes les procédures de transfert doivent respecter strictement des techniques aseptiques, de préférence en utilisant une hotte à flux laminaire vertical.
Comme pour d'autres composés cytotoxiques, il convient de manipuler et de préparer les solutions de Thiotepa Riemser avec précaution, pour éviter un contact accidentel avec la peau ou les muqueuses. Des réactions locales liées à une exposition accidentelle au thiotépa peuvent survenir. En fait, il est recommandé de porter des gants pour préparer la solution pour perfusion. En cas de contact accidentel de la solution de thiotépa avec la peau, celle-ci devra être lavée immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact accidentel du thiotépa avec les muqueuses, celles-ci devront être abondamment rincées à l'eau.

Reconstitution

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser doit être reconstitué avec 1,5 mL d'eau stérile pour préparations injectables.
En utilisant une seringue munie d'une aiguille, prélever aseptiquement 1,5 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser doit être reconstitué avec 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables.
En utilisant une seringue munie d'une aiguille, prélever aseptiquement 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

Injecter le contenu de la seringue dans le flacon à travers le bouchon en caoutchouc.
Retirer la seringue et l'aiguille et mélanger manuellement par retournements répétés.
N'utiliser que des solutions incolores, sans aucune particule en suspension. Des solutions reconstituées peuvent occasionnellement être opalescentes ; ces solutions peuvent tout de même être administrées.

Dilution dans la poche de perfusion
La solution reconstituée est hypotonique et doit être ensuite diluée avant administration dans 500 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (1 000 mL si la dose dépasse 500 mg) ou dans un volume approprié de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) afin d'obtenir une concentration finale de Thiotepa Riemser comprise entre 0,5 et 1 mg/mL.

Administration
La solution de Thiotepa Riemser pour perfusion doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de toute particule en suspension avant l'administration. Les solutions contenant un précipité doivent être jetées.
Avant et après chaque perfusion, la ligne de perfusion et le cathéter à demeure doivent être rincés avec environ 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
La solution à perfuser doit être administrée aux patients en utilisant une ligne de perfusion équipée d'un filtre intégré de 0,2 µm. La filtration n'altère pas l'efficacité de la solution.

Élimination
Thiotepa Riemser est exclusivement à usage unique.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 mars 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
thiotépa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 15 mg de thiotépa. Après reconstitution avec 1,5 mL d'eau pour préparations injectables, chaque mL contient 10 mg de thiotépa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse, après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, à utiliser dans les 8 heures, si conservé au réfrigérateur.
Après dilution, à utiliser dans les 24 heures, si conservé au réfrigérateur.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1536/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
thiotépa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Cytotoxique.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

15 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
thiotépa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 100 mg de thiotépa. Après reconstitution avec 10 mL d'eau pour préparations injectables, chaque mL contient 10 mg de thiotépa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse, après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, à utiliser dans les 8 heures, si conservé au réfrigérateur.
Après dilution, à utiliser dans les 24 heures, si conservé au réfrigérateur.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1536/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
thiotépa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Cytotoxique.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

thiotépa

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Thiotepa Riemser et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Thiotepa Riemser ?
3. Comment utiliser Thiotepa Riemser ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Thiotepa Riemser ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Thiotepa Riemser et dans quels cas est-il utilisé ?

Thiotepa Riemser contient la substance active thiotépa, qui appartient à un groupe de médicaments appelés agents alkylants.

Thiotepa Riemser est utilisé pour la préparation des patients en vue d'une greffe de moelle osseuse. Il agit en détruisant les cellules de la moelle osseuse. Cela permet une greffe de nouvelles cellules de moelle osseuse (cellules souches hématopoïétiques), qui à leur tour permettent à l'organisme de produire des cellules sanguines saines.
Thiotepa Riemser peut être utilisé chez les adultes, les enfants et les adolescents.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Thiotepa Riemser ?

N'utilisez jamais Thiotepa Riemser
- si vous êtes allergique au thiotépa,
- si vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte,
- si vous allaitez,
- si vous recevez une vaccination contre la fièvre jaune ou un vaccin vivant à base de virus ou de bactéries.

Avertissements et précautions
Vous devez informer votre médecin si vous avez :
- des problèmes hépatiques ou rénaux,
- des problèmes cardiaques ou pulmonaires,
- des attaques/crises (épilepsie) ou en avez eues dans le passé (si vous êtes traité[e] par la phénytoïne ou la fosphénytoïne).

Sachant que Thiotepa Riemser détruit les cellules de la moelle osseuse permettant la production de cellules sanguines, vous devrez régulièrement faire des analyses sanguines pendant le traitement, de façon à vérifier vos numérations de cellules sanguines.

De façon à prévenir et prendre en charge les infections, vous recevrez des anti-infectieux.

Thiotepa Riemser peut provoquer un autre type de cancer dans le futur. Votre médecin discutera de ce risque avec vous.

Autres médicaments et Thiotepa Riemser
Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité
Avant de recevoir Thiotepa Riemser, informez votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte. Vous ne devez pas utiliser Thiotepa Riemser pendant la grossesse.

Les femmes et les hommes utilisant Thiotepa Riemser doivent utiliser des moyens de contraception efficaces pendant le traitement. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant qu'ils sont sous traitement ni pendant l'année qui suit l'arrêt du traitement.

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par mesure de précaution, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Thiotepa Riemser.

Thiotepa Riemser peut diminuer la fertilité masculine et féminine. Les patients masculins doivent demander conseil pour la conservation de spermatozoïdes avant de commencer le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est probable que certains effets indésirables du thiotépa tels que sensation vertigineuse, maux de tête et vision trouble puissent affecter votre capacité à conduire et à utiliser des machines. Si vous remarquez des effets indésirables de ce type, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines.

3. Comment utiliser Thiotepa Riemser ?

Votre médecin calculera la dose en fonction de votre surface corporelle ou de votre poids et de votre maladie.

Comment Thiotepa Riemser est-il administré ?
Thiotepa Riemser est administré par un professionnel de santé qualifié par perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte dans une veine), après dilution du flacon individuel. Chaque perfusion durera entre 2 et 4 heures.

Fréquence d'administration
Vous recevrez vos perfusions toutes les 12 ou 24 heures. Le traitement peut durer jusqu'à 5 jours. La fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de votre maladie.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves du traitement par Thiotepa Riemser ou de la procédure de greffe peuvent comprendre :
- une diminution du nombre de cellules sanguines circulantes (effet recherché du médicament pour vous préparer à recevoir la perfusion de votre greffe)
- une infection
- des troubles hépatiques, notamment le blocage d'une veine du foie
- une attaque de votre corps par le greffon (réaction du greffon contre l'hôte)
- des complications respiratoires

Votre médecin surveillera régulièrement vos numérations sanguines et les enzymes du foie pour détecter et prendre en charge ces événements.

Les autres effets indésirables de Thiotepa Riemser, qui peuvent survenir à certaines fréquences, sont les suivants :

Effets indésirables très fréquents (**pouvant affecter plus de 1 personne sur 10**)
- augmentation de la sensibilité aux infections
- état inflammatoire du corps entier (sepsis)
- diminution du nombre de globules blancs, de plaquettes et de globules rouges (anémie)
- les cellules transplantées attaquent votre organisme (réaction du greffon contre l'hôte)
- sensation de vertige, maux de tête, vision trouble
- soubresauts incontrôlés du corps (convulsion)
- sensation de picotements, fourmillements ou engourdissement (paresthésie)
- perte partielle de mouvement
- arrêt cardiaque
- nausées, vomissements, diarrhée
- inflammation de la muqueuse de la bouche (mucosite)
- irritation de l'estomac, de l'œsophage, de l'intestin
- inflammation du côlon
- anorexie, diminution de l'appétit
- taux de glucose élevé dans le sang
- éruption cutanée, démangeaisons, desquamation
- trouble de la coloration de la peau (ne pas confondre avec la jaunisse - voir ci-dessous)
- rougeur de la peau (érythème)
- perte de cheveux
- douleurs dorsales et abdominales, douleurs
- douleurs dans les muscles et les articulations
- activité électrique anormale dans le cœur (arythmie)
- inflammation du tissu pulmonaire
- augmentation de la taille du foie
- modification de la fonction des organes
- obstruction d'une veine du foie (maladie veino-occlusive hépatique, MVO)
- jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- diminution de l'audition
- obstruction lymphatique
- tension artérielle élevée
- augmentation des enzymes hépatiques, rénales et digestives
- électrolytes sanguins anormaux
- prise de poids
- fièvre, faiblesse générale, frissons
- saignement (hémorragie)
- saignement du nez
- gonflement général dû à une rétention d'eau (œdème)
- douleur ou inflammation au site d'injection
- infection des yeux (conjonctivite)
- baisse du nombre de spermatozoïdes
- saignement vaginal
- absence de règles (aménorrhée)
- perte de mémoire
- retard de l'augmentation du poids et de la taille
- dysfonction de la vessie
- sous-production de testostérone
- production insuffisante d'hormones thyroïdiennes
- activité insuffisante de l'hypophyse
- état de confusion

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- anxiété, confusion
- gonflement anormal en saillie des artères dans le cerveau (anévrisme intracrânien)
- augmentation de la créatinine
- réactions allergiques
- obstruction d'un vaisseau sanguin (embolie)
- trouble du rythme cardiaque
- insuffisance cardiaque
- insuffisance cardiovasculaire
- manque d'oxygène
- accumulation de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- saignement pulmonaire
- arrêt respiratoire
- sang dans les urines (hématurie) et insuffisance rénale modérée
- inflammation de la vessie
- douleur en urinant et diminution de la production d'urine (dysurie et oligurie)
- augmentation de la quantité de composés azotés dans le flux sanguin
- cataracte
- insuffisance hépatique
- hémorragie cérébrale
- toux
- constipation et estomac dérangé
- obstruction de l'intestin
- perforation de l'estomac
- changements du tonus musculaire
- manque important de coordination des mouvements musculaires
- bleus dus au faible nombre de plaquettes
- symptômes de ménopause
- cancer (secondes tumeurs primaires)
- fonction cérébrale anormale
- infécondité masculine et féminine

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- inflammation et exfoliation de la peau (psoriasis érythrodermique)
- délire, nervosité, hallucination, agitation
- ulcère gastro-intestinal
- inflammation du tissu musculaire du cœur (myocardite)
- état anormal du cœur (cardiomyopathie)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- augmentation de la pression sanguine dans les artères (vaisseaux sanguins) des poumons (hypertension artérielle pulmonaire)
- atteintes cutanées sévères (par ex. lésions graves, bulles, etc.) pouvant impliquer l'ensemble de la surface corporelle voire engager le pronostic vital
- atteinte d'une partie du cerveau (dite la substance blanche) pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital (leuco-encéphalopathie).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Thiotepa Riemser ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon, après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Après reconstitution, le produit est stable pendant 8 heures quand il est conservé entre 2 °C et 8 °C.

Après dilution, le produit est stable pendant 24 heures s'il est conservé entre 2 °C et 8 °C et pendant 4 heures s'il est conservé à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
- La substance active est le thiotépa. Un flacon contient 15 mg de thiotépa. Après reconstitution, chaque mL contient 10 mg de thiotépa (10 mg/mL).

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
- La substance active est le thiotépa. Un flacon contient 100 mg de thiotépa. Après reconstitution, chaque mL contient 10 mg de thiotépa (10 mg/mL).

- Thiotepa Riemser ne contient aucun autre ingrédient.

Comment se présente Thiotepa Riemser et contenu de l'emballage extérieur

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser est une poudre cristallisée blanche, fournie dans un flacon en verre contenant 15 mg de thiotépa.

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser est une poudre cristallisée blanche, fournie dans un flacon en verre contenant 100 mg de thiotépa.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Allemagne

Fabricant
HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé.

GUIDE DE PRÉPARATION

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
thiotépa

Veuillez lire ce guide avant de préparer et administrer Thiotepa Riemser.

1. PRÉSENTATION

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser est fourni sous forme de 15 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser est fourni sous forme de 100 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Thiotepa Riemser doit être reconstitué et dilué avant administration.

2. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET MANIPULATION

Généralités
Des procédures concernant la manipulation et l'élimination correctes des médicaments anticancéreux doivent être appliquées. Toutes les procédures de transfert doivent respecter strictement des techniques aseptiques, de préférence en utilisant une hotte à flux laminaire vertical.
Comme pour d'autres composés cytotoxiques, il convient de manipuler et de préparer les solutions de Thiotepa Riemser avec précaution, pour éviter un contact accidentel avec la peau ou les muqueuses. Des réactions locales liées à une exposition accidentelle au thiotépa peuvent survenir. En fait, il est recommandé de porter des gants pour préparer la solution pour perfusion. En cas de contact accidentel de la solution de thiotépa avec la peau, celle-ci devra être lavée immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact accidentel du thiotépa avec les muqueuses, celles-ci devront être abondamment rincées à l'eau.

Calcul de la dose de Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser est administré à différentes doses en association avec d'autres médicaments chimiothérapeutiques, chez des patients avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) pour des maladies hématologiques ou des tumeurs solides.
La posologie de Thiotepa Riemser est indiquée, chez les patients adultes et pédiatriques, en fonction du type de GCSH (autologue ou allogénique) et de la maladie.

Posologie chez les adultes

GCSH AUTOLOGUE

Maladies hématologiques

La dose recommandée pour les maladies hématologiques varie de 125 mg/m^2/jour (3,38 mg/kg/jour) à 300 mg/m^2/jour (8,10 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 à 4 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

LYMPHOME
La dose recommandée se situe entre 125 mg/m^2/jour (3,38 mg/kg/jour) et 300 mg/m^2/jour (8,10 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 à 4 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
LYMPHOME DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)
La dose recommandée est de 185 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 jours consécutifs avant une GCSH autologue, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
MYÉLOME MULTIPLE
La dose recommandée est de 150 mg/m^2/jour (4,05 mg/kg/jour) à 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

Tumeurs solides

La dose recommandée pour les tumeurs solides varie de 120 mg/m^2/jour (3,24 mg/kg/jour) à 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 2 à 5 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
CANCER DU SEIN
La dose recommandée se situe entre 120 mg/m^2/jour (3,24 mg/kg/jour) et 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 à 5 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
TUMEURS du SNC
La dose recommandée varie de 125 mg/m^2/jour (3,38 mg/kg/jour) à 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 3 à 4 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
CANCER DE L'OVAIRE
La dose recommandée est de 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
TUMEURS DES CELLULES GERMINALES
La dose recommandée se situe entre 150 mg/m^2/jour (4,05 mg/kg/jour) et 250 mg/m^2/jour (6,76 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

GCSH ALLOGÉNIQUE

Maladies hématologiques

La dose recommandée dans les maladies hématologiques varie de 185 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) à 481 mg/m^2/jour (13 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 1 à 3 jours consécutifs avant une GCSH allogénique (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

LYMPHOME
La dose recommandée pour le lymphome est de 370 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
MYÉLOME MULTIPLE
La dose recommandée est de 185 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 185 mg/m^2 (5 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
LEUCÉMIE
La dose recommandée se situe entre 185 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) et 481 mg/m^2/jour (13 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 1 à 2 jours consécutifs avant une GCSH allogénique (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
THALASSÉMIE
La dose recommandée est de 370 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

Posologie chez les enfants

GCSH AUTOLOGUE

Tumeurs solides

La dose recommandée pour les tumeurs solides varie de 150 mg/m^2/jour (6 mg/kg/jour) à 350 mg/m^2/jour (14 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 à 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
TUMEURS du SNC
La dose recommandée se situe entre 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) et 350 mg/m^2/jour (14 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH autologue (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

GCSH ALLOGÉNIQUE

Maladies hématologiques

La dose recommandée pour les maladies hématologiques varie de 125 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) à 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en une ou deux perfusions quotidiennes, administrées pendant 1 à 3 jours consécutifs avant une GCSH allogénique (en fonction des protocoles chimiothérapeutiques), sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
LEUCÉMIE
La dose recommandée est de 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
THALASSÉMIE
La dose recommandée se situe entre 200 mg/m^2/jour (8 mg/kg/jour) et 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

CYTOPÉNIE RÉFRACTAIRE
La dose recommandée est de 125 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 3 jours consécutifs avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
MALADIES GÉNÉTIQUES
La dose recommandée est de 125 mg/m^2/jour (5 mg/kg/jour) en une seule perfusion quotidienne, administrée pendant 2 jours consécutifs avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.
ANÉMIE FALCIFORME
La dose recommandée est de 250 mg/m^2/jour (10 mg/kg/jour) répartie en deux perfusions quotidiennes, administrées avant une GCSH allogénique, sans dépasser la dose cumulée totale maximale de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pendant la durée totale du traitement de conditionnement.

Reconstitution

Thiotepa Riemser 15 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser doit être reconstitué avec 1,5 mL d'eau stérile pour préparations injectables.
En utilisant une seringue munie d'une aiguille, prélever aseptiquement 1,5 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

Thiotepa Riemser 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Thiotepa Riemser doit être reconstitué avec 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables.
En utilisant une seringue munie d'une aiguille, prélever aseptiquement 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

Injecter le contenu de la seringue dans le flacon à travers le bouchon en caoutchouc.
Retirer la seringue et l'aiguille et mélanger manuellement par retournements répétés.
N'utiliser que des solutions incolores, sans aucune particule en suspension. Des solutions reconstituées peuvent occasionnellement être opalescentes ; ces solutions peuvent tout de même être administrées.

Dilution dans la poche de perfusion
La solution reconstituée est hypotonique et doit être ensuite diluée avant administration dans 500 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (1 000 mL si la dose dépasse 500 mg) ou dans un volume approprié de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) afin d'obtenir une concentration finale de Thiotepa Riemser comprise entre 0,5 et 1 mg/mL.

Administration
La solution de Thiotepa Riemser pour perfusion doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de toute particule en suspension avant l'administration. Les solutions contenant un précipité doivent être jetées.

La solution à perfuser doit être administrée aux patients en utilisant une ligne de perfusion équipée d'un filtre intégré de 0,2 µm. La filtration n'altère pas l'efficacité de la solution.

Thiotepa Riemser doit être administré en conditions aseptiques en perfusion d'une durée de 2 à 4 heures à température ambiante (environ 25 °C) et dans des conditions de lumière normales.

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

Élimination
Thiotepa Riemser est exclusivement à usage unique.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.