

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška sadrži 15 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s 1,5 ml vode za injekcije, svaki ml otopine sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška sadrži 100 mg tiotepe.

Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije, svaki ml otopine sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli kristalinični prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Thiotepa Riemser je indicirana, u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima:

- uz zračenje ili bez zračenja cijelog tijela, kao pripremno liječenje prije alogene ili autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS) kod hematoloških bolesti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika;
- kada je visokodozna kemoterapija, uz potporu sa TKMS, prikladna za liječenje solidnih tumora u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena lijeka Thiotepa Riemser mora biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u pripremnom liječenju prije transplantacije krvotvornih matičnih stanica.

Doziranje

Thiotepa Riemser se daje u različitim dozama, u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, prije TKMS-a, bolesnicima s hematološkim bolestima ili sa solidnim tumorima.

Potrebno doziranje lijeka Thiotepa Riemser kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika ovisi o tipu TKMS-a (autologni ili alogeni) i bolesti.

Odrasli

AUTOLOGNI TKMS

Hematološke bolesti

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m²/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m²/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m² (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LIMFOM

Preporučena doza je u rasponu od 125 mg/m²/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m²/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m² (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je u rasponu od 150 mg/m²/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m² (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

Solidni tumori

Preporučena doza kod solidnih tumora je u rasponu od 120 mg/m²/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 2 do 5 uzastopnih dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m² (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

RAK DOJKE

Preporučena doza je u rasponu od 120 mg/m²/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 do 5 uzastopnih dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m² (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TUMORI CNS-a

Preporučena doza je u rasponu od 125 mg/m²/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 3 do 4 uzastopnih dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m² (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

RAK JAJNIKA

Preporučena doza je 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m² (13,51 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TUMORI ZAMETNIH STANICA

Preporučena doza je u rasponu od 150 mg/m²/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m² (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

ALOGENI TKMS

Hematološke bolesti

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m²/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m² (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LIMFOM

Preporučena doza je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m² (5 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LEUKEMIJA

Preporučena doza je u rasponu od 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m²/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 1 do 2 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m² (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije primijenjene prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

Pedijatrijska populacija

AUTOLOGNI TKMS

Solidni tumori

Preporučena doza je u rasponu od 150 mg/m²/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m²/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 do 3 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m² (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TUMORI CNS-a

Preporučena doza je u rasponu od 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m²/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m² (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

ALOGENI TKMS

Hematološke bolesti

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m² (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije primijenjene prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TALASEMIJA

Preporučena doza je u rasponu od 200 mg/m²/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije, primijenjene prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 375 mg/m² (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

ANEMIJA SRPASTIH STANICA

Preporučena doza je 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije primijenjene prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kako se tiotepa i njegovi metaboliti slabo izlučuju mokraćom, promjena doziranja se ne preporučuje u bolesnika s blagom ili umjerenom bubrežnom insuficijencijom. U svakom slučaju, preporučuje se oprez (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Tiotepa nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tiotepa uglavnom metabolizira putem jetre, treba biti oprezan kada je se primjenjuje u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebice u onih s teškim oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se promjena doziranja u slučaju prolaznih promjena jetrenih parametara (vidjeti dio 4.4).

Stariji

Primjena tiotepe nije posebno ispitana u starijih bolesnika. Ipak, u kliničkim ispitivanjima, dio bolesnika starijih od 65 godina primio je iste ukupne doze kao i ostali bolesnici. Nije bilo potrebe za prilagodbom doze.

Način primjene

Lijek Thiotepa Riemsler namijenjen je za intravensku primjenu. Mora ga primjenjivati obučeni zdravstveni radnik kao intravensku infuziju u trajanju od 2-4 sata, putem središnjeg venskog katetera.

Svaka bočica od 15 mg tiotepe mora biti rekonstituirana s 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

Svaka bočica od 100 mg tiotepe mora biti rekonstituirana s 10 ml sterilne vode za injekcije.

Ukupni volumen rekonstituiranih bočica koje će se upotrijebiti treba dalje razrijediti u 500 ml otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) prije primjene (1 000 ml ako je doza veća od 500 mg). U pedijatrijskih bolesnika, ako je doza je manja od 250 mg, prikladni volumen otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) se može koristiti kako bi se dobila konačna koncentracija lijeka Thiotepa Riemsler između 0,5 i 1 mg/ml. Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Stoga se preporučuje uporaba rukavica prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, koža se mora odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju temeljito isprati vodom (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice i cjepiva sa živim virusima i bakterijama (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posljedica liječenja tiotepom, u preporučenim dozama i prema preporučenom rasporedu izrazita je mijelosupresija koja nastaje u svih bolesnika. Mogu se razviti teška granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ili bilo koja od kombinacija prethodno spomenutih stanja. Tijekom liječenja i sve do oporavka treba često raditi kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu krvnu sliku i određivanje broja trombocita. U slučaju kliničke indikacije potrebne su transfuzije eritrocita i trombocita kao i primjena čimbenika rasta kao što je faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF). Tijekom terapije tiotepom i najmanje 30 dana poslije transplantacije preporučuje se svakodnevno određivanje broja leukocita i trombocita.

Treba razmotriti profilaktičku ili empirijsku uporabu antiinfektivnih lijekova (antibiotika, antimikotika, antivirotika) za prevenciju i liječenje infekcija za vrijeme trajanja neutropenije.

Tiotepa nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tiotepa uglavnom metabolizira putem jetre, treba biti oprezan kada je se primjenjuje u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre, posebice u onih s teškim oštećenjem funkcije jetre. U liječenju ovih bolesnika, za rano otkrivanje hepatotoksičnosti preporučuje se redovito praćenje serumskih transaminaza, alkalne fosfataze i bilirubina u danima nakon transplantacije.

Bolesnici u kojih je prethodno provedena radioterapija, veća ili jednaka trima ciklusima kemoterapije, ili u kojih je prethodno provedena transplantacija matičnih stanica, mogu imati povećani rizik za razvoj veno-okluzivne bolesti (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s anamnezom srčanih bolesti preporučuje se oprez, a redovito praćenje srčane funkcije u bolesnika liječenih tiotepom.

Tijekom terapije tiotepom potreban je oprez u bolesnika s anamnezom bolesti bubrega i treba razmotriti periodično praćenje bubrežne funkcije.

Tiotepa može izazvati plućnu toksičnost, koja može pojačati učinke uzrokovane drugim citotoksičnim agensima (busulfanom, fludarabinom i ciklofosamidom) (vidjeti dio 4.8).

Prethodno zračenje mozga ili kraniospinalno zračenje mogu doprinjeti teškim toksičnim reakcijama (npr. encefalopatija).

Bolesnik treba biti informiran o povećanom riziku za razvoj drugog malignog tumora uzrokovanog primjenom tiotepe, poznatog ljudskog kancerogena.

Ne preporučuje se istodobna primjena sa živim atenuiranim cjepivima (osim cjepiva protiv žute groznice), fenitoinom i fosfenitoinom (vidjeti dio 4.5).

Tiotepa se ne smije upotrebljavati istodobno s ciklofosamidom kada su oba lijeka prisutna u istom pripremnom liječenju. Thiotepa Riemsler mora se primijeniti tek nakon završetka infuzije s ciklofosamidom (vidjeti dio 4.5).

Tijekom istodobne primjene tiotepe i inhibitora CYP2B6 ili CYP3A4 potrebno je pažljivo kliničko praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Poput većine alkilirajućih agensa, tiotepa može utjecati na mušku ili žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola preporučuje se zamrzavanje sperme prije početka terapije, kao i da ne začinju dijete tijekom liječenja te u godini koja slijedi nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Specifične interakcije s tiotepom

Cjepiva sa živim virusima i bakterijama ne smiju se primjenjivati u bolesnika koji se liječe s imunosupresivnim kemoterapeutcima, i moraju proći najmanje tri mjeseca od prestanka terapije do cijepljenja.

Čini se da se tiotepa metabolizira putem CYP2B6 i CYP3A4. Istodobna primjena s inhibitorima CYP2B6 (npr. klopidogrelom i tiklopidinom) ili CYP3A4 (npr. azolnim antimikoticima, makrolidima poput eritromicina, klaritromicina, telitromicina i inhibitora proteaze) može povećati plazmatsku koncentraciju tiotepe i potencijalno smanjiti koncentraciju aktivnog metabolita TEPA. Istovremena primjena s induktorima citokroma P450 (kao što su rifampicin, karbamazepin i fenobarbiton) može ubrzati metabolizam tiotepe i tako dovesti do porasta koncentracije aktivnih metabolita u plazmi. Zbog toga je potrebno pažljivo kliničko praćenje bolesnika tijekom istodobne uporabe tiotepe i ovih lijekova.

Tiotepa je slab inhibitor CYP2B6 i na taj način može povećati plazmatske koncentracije tvari metaboliziranih putem CYP2B6, kao što su ifosamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz i ciklofosamid. CYP2B6 katalizira metaboličku pretvorbu ciklofosamida u njegov aktivni oblik 4-hidroksiciklofosamid (4-OHCP) i stoga istodobna upotreba s tiotepom može dovesti do smanjenja koncentracije aktivnog 4-OHCP. Zbog toga je potrebno pažljivo kliničko praćenje bolesnika tijekom istodobne uporabe tiotepe i ovih lijekova.

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Cjepivo protiv žute groznice: rizik od cjepivom uzrokovane generalizirane bolesti sa smrtnim ishodom.

Općenito, ne treba upotrebljavati cjepiva sa živim virusima i bakterijama u bolesnika koji se liječe imunosupresivnim kemoterapeutcima, i moraju proći najmanje tri mjeseca od prestanka terapije do cijepljenja.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Živa atenuirana cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice): rizik od sistemske, potencijalno smrtonosne bolesti. Rizik je veći u bolesnika koji već imaju oslabljeni imunološki sustav zbog osnovne bolesti.

Alternativno, koristite inaktivirano cjepivo gdje je to moguće (poliomijelitis).

Fenitoin: rizik za egzacerbaciju konvulzija zbog smanjene probavne apsorpcije fenitoina inducirane citotoksičnim lijekovima ili rizik za povećanu toksičnost i gubitak djelotvornosti citotoksičnog lijeka zbog pojačanog metabolizma u jetri uzrokovanog fenitoinom.

Istodobna primjena koju treba procijeniti

Ciklosporin, takrolimus: pretjerana imunosupresija s rizikom limfoproliferativnih bolesti.

Alkilirajući kemoterapeutici, uključujući tiotepu, inhibiraju plazmatsku pseudokolinesterazu za 35% do 70%. Djelovanje sukcinil-kolina može se produžiti za 5-15 minuta.

Tiotepa se ne smije primjenjivati istodobno s ciklofosamidom kada su oba lijeka prisutna u istom pripremnom liječenju. Tiotepa Riemsers mora se primijeniti tek nakon završetka infuzije s ciklofosamidom.

Istodobna primjena tiotepe i drugih mijelosupresivnih ili mijelotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamida, melfalana, busulfana, fludarabina, treosulfana) može povećati rizik od hematoloških nuspojava zbog preklapanja toksičnih profila tih lijekova.

Interakcije zajedničke za sve citotoksične lijekove

Imajući u vidu povećani rizik za trombozu u bolesnika s malignim bolestima, primjena antikoagulansa prilikom liječenja vrlo je česta. Velika varijabilnost stanja koagulacije u svakog pojedinca s malignom bolešću, kao i potencijalne interakcije između oralnih antikoagulansa i antitumorskih lijekova zahtijevaju češće praćenje INR-a (engl. *International Normalised Ratio*) u bolesnika liječenih oralnim antikoagulansima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja; potrebno je prije početka liječenja napraviti test za trudnoću. Bolesnicima muškog spola ne preporučuje se da začinju dijete tijekom liječenja te u godini koja slijedi nakon prekida liječenja (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tiotepe u trudnoći. U nekliničkim ispitivanjima tiotepa, kao i većina alkilirajućih agensa, uzrokovala je smrtnost embrija i fetusa te je imala teratogeno djelovanje (vidjeti dio 5.3). Dakle, primjena tiotepe kontraindicirana je u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tiotepa/metaboliti u majčino mlijeko. Zbog svojih farmakoloških svojstava i potencijalne toksičnosti za dojenu novorođenčad/dojenčad, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja s tiotepom.

Plodnost

Poput većine alkilirajućih agensa, tiotepa može utjecati na mušku ili žensku plodnost. Bolesnicima muškog spola preporučuje se zamrzavanje sperme prije početka terapije (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Thiotepa Riemsler značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vjerojatno je da neke nuspojave tiotepe kao što su omaglica, glavobolja i zamagljen vid mogu utjecati na navedene sposobnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost tiotepe ispitana je pregedom štetnih događaja prikazanih u objavljenim podacima kliničkih ispitivanja. U ovim je ispitivanjima ukupno 6 588 odraslih bolesnika i 902 pedijatrijska bolesnika primalo tiotepu kao pripremnu terapiju prije transplantacije krvotvornih matičnih stanica.

Ozbiljne toksičnosti, uključujući hematološku i jetrenu toksičnost te toksičnost za dišni sustav smatrane su očekivanim posljedicama pripreme terapije i transplantacije. Ove posljedice uključuju infekcije i bolesti presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) koje su, iako nisu izravno povezane, bile vodeći uzrok pobola i smrtnosti, posebno kod alogenog TKMS-a.

Najčešće nuspojave koje su prijavljene u raznim režimima pripremnih terapija s tiotepom su: infekcije, citopenija, akutna i kronična bolest presatka protiv primatelja (GvHD), gastrointestinalni poremećaji, hemoragijski cistitis i upala sluznice.

Leukoencefalopatija

Slučajevi leukoencefalopatije zabilježeni su nakon liječenja tiotepom u odraslih i pedijatrijskih bolesnika uz višestruke prethodne kemoterapije, uključujući metotreksat i radioterapiju. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Tablični popis nuspojava

Odrasli

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s pripremnom terapijom s tiotepom, prijavljene u odraslih bolesnika u više od jednog izoliranog slučaja, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema redosljediu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$) vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost infekcijama Sepsa		Toksični šok sindrom	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Stvaranje drugog tumora kao posljedice liječenja		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija			
Poremećaji imunološkog sustava	Akutna bolest presatka protiv primatelja Kronična bolest presatka protiv primatelja	Preosjetljivost		
Endokrini poremećaji		Hipopituitarizam		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Smanjen apetit Hiperglikemija			
Psihijatrijski poremećaji	Konfuzno stanje Izmijenjeno mentalno stanje	Anksioznost	Delirij Nervoza Halucinacije Agitacija	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja Zamagljen vid Encefalopatija Konvulzije Parestezija	Intrakranijska aneurizma Ekstrapiramidni poremećaji Kognitivni poremećaji Cerebralno krvarenje		Leukoencefalopatija
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Katarakta		
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha Ototoksičnost Tinitus			
Srčani poremećaji	Aritmija	Tahikardija Zatajenje srca	Kardiomiopatija Miokarditis	
Krvožilni poremećaji	Limfedem Hipertenzija	Krvarenje Embolija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Sindrom idiopatske pneumonije Epistaksa	Plućni edem Kašalj Pneumonitis	Hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Stomatitis Ezofagitis Povraćanje Proljevi Dispepsija Bol u abdomenu Enteritis Kolitis	Konstipacija Gastrointestinalna perforacija Ileus	Gastrointestinalni i ulkus	
Poremećaji jetre i žuči	Veno-okluzivna bolest jetre Hepatomegalija Žutica			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Svrbež Alopecija	Eritem	Poremećaji pigmentacije Eritroderma psorijaza	Teške toksične kožne reakcije uključujući slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima Mialgija Artralgija			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Hemoragijski cistitis	Dizurija Oligurija Zatajenje bubrega Cistitis Hematurija		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Azoospermija Amenoreja Vaginalno krvarenje	Simptomi menopauze Ženska neplodnost Muška neplodnost		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Astenija Zimica Generalizirani edem Upala na mjestu primjene injekcije Bol na mjestu primjene injekcije Upala sluznica	Višestruko otkazivanje organa Bol		
Pretrage	Porast tjelesne težine Hiperbilirubinemija Povišenje transaminaza Povišenje amilaze u krvi	Povišenje kreatinina u krvi Povišenje ureje u krvi Povišenje gamaglutamil transferaze Povišenje alkalne fosfataze u krvi Povišenje aspartat aminotransferaze		

Pedijatrijska populacija

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s pripremnom terapijom s tiotepom, prijavljene u pedijatrijskih bolesnika u više od jednog izoliranog slučaja, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$) vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Povećana sklonost infekcijama Sepsa	Trombocitopenična purpura	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Stvaranje drugog tumora kao posljedice liječenja	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija		
Poremećaji imunološkog sustava	Akutna bolest presatka protiv primatelja Kronična bolest presatka protiv primatelja		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Endokrini poremećaji	Hipopituitarizam Hipogonadizam Hipotireoza		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji	Promjene mentalnog stanja	Duševni poremećaji zbog općeg medicinskog stanja	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Encefalopatija Konvulzije Cerebralno krvarenje Oštećenje funkcije pamćenja Pareza	Ataksija	Leukoencefalopatija
Poremećaji uha i labirinta	Oštećenje sluha		
Srčani poremećaji	Srčani udar	Kardiovaskularna insuficijencija Zatajenje srca	
Krvožilni poremećaji	Krvarenja	Hipertenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Pneumonitis	Sindrom idiopatske pneumonije Plućno krvarenje Plućni edem Epistaksa Hipoksija Respiratorni arrest	Plućna arterijska hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Stomatitis Povraćanje Proljev Bol u abdomenu	Enteritis Crijevna opstrukcija	
Poremećaji jetre i žuči	Veno-okluzivna bolest jetre	Zatajenje jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Eritem Deskvamacija Poremećaji pigmentacije		Teške toksične kožne reakcije uključujući slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Zaostajanje u rastu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Problemi s mjehurom	Zatajenje bubrega Hemoragijski cistitis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Upala sluznica Bol Višestruko zatajenje organa		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Pretrage	Hiperbilirubinemija Povišenje transaminaza Povišenje kreatinina u krvi Povišenje aspartat aminotransferaze Povišenje alanin aminotransferaze	Povišenje ureje u krvi Abnormalne razine elektrolita u krvi Povećanje u omjeru protrombinskog vremena	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema iskustava s predoziranje tiotepom. Najvažnije nuspojave koje se mogu očekivati kod predoziranja su mijeloablacija i i pancitopenija. Nema poznatog antidota za tiotepu.

Potrebno je pažljivo praćenje hematološkog statusa i provođenje učinkovitih potpornih mjera prema medicinskim indikacijama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, alkilirajući pripravci, ATK oznaka: L01AC01

Mehanizam djelovanja

Tiotepa je citotoksični agens polifunkcionalnog tipa, kemijski i farmakološki povezan s dušikovim iperitom. Radiomimetičko djelovanje tiotepe najvjerojatnije se ostvaruje putem oslobađanja radikala etilen imina koji, slično kao kod radioterapije, uzrokuju raskidanje DNA veza, na primjer alkilacijom gvanina na N-7 poziciji, odvajanjem purinske baze od šećera i oslobađanjem alkiliranog gvanina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Priprema liječenje mora osigurati citoredukciju i u idealnom slučaju, posve ukloniti bolest. Za tiotepu je ablacija koštane srži dozno-ograničavajuća toksičnost, što omogućuje značajno povećanje doze s infuzijom autolognih TKMS-a. Kod alogenog TKMS-a, priprema liječenje mora biti dovoljno imunosupresivno i mijeloablativno kako bi se spriječilo odbacivanje transplantata. Zbog svojih veoma visokih mijeloablativnih osobina, tiotepa pojačava imunosupresiju i mijeloablaciju u primatelja, jačajući time prihvata transplantata; to kompenzira gubitak učinaka presatka protiv leukemije (GvL) povezanih s GvHD-om. Kao alkilirajući agens, tiotepa uzrokuje izrazito jaku inhibiciju rasta tumorskih stanica *in vitro* uz minimalno povećanje koncentracije lijeka. Zbog toga što nema izvanmedularnu toksičnost unatoč povećanju doze iznad mijelotoksične doze, tiotepa se desetljećima koristi u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima prije autolognog i alogenog TKMS-a. Navedeni su sažeti rezultati objavljenih kliničkih ispitivanja koji podupiru djelotvornost tiotepe:

AUTOLOGNI TKMS

Hematološke bolesti

Prihvata transplantata: Priprema liječenja koja uključuju tiotepu dokazano su mijeloablativna.

Preživljenje bez znakova bolesti (engl. *disease free survival*, DFS): Procijenjeni postotak preživljenja bez znakova bolesti nakon pet godina bio je 43%, što potvrđuje da su priprema terapije s tiotepom,

nakon kojih slijedi autologni TKMS, učinkovite terapijske strategije u liječenju bolesnika s hematološkim bolestima.

Recidiv: U svim pripremnim liječenjima s tiotepom, zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile 60% ili manje, što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost. U nekim od procijenjivanih pripremnih terapija zabilježene su stope recidiva manje od 60% i nakon 5 godina.

Ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS): OS je bio u rasponu od 29% do 87% uz razdoblje praćenja u rasponu od 22 do 63 mjeseca.

Mortalitet vezan za terapiju (engl. *regimen related mortality*, RRM) i *mortalitet vezan za transplantaciju* (engl. *transplant related mortality*, TRM): prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 2,5% do 29%. TRM vrijednosti bile su u rasponu od 0% do 21% nakon 1 godine, potvrđujući sigurnost pripremnog liječenja s tiotepom za autologni TKMS u odraslih bolesnika s hematološkim bolestima.

Solidni tumori

Prihvat transplantata: Priprema liječenja s tiotepom dokazano su mijeloablativna.

Preživljenje bez bolesti (DFS): Navedeni postoci, uz razdoblja praćenja dulja od jedne godine potvrđuju da je priprema liječenja s tiotepom nakon kojeg slijedi autologni TKMS učinkovit izbor za liječenje bolesnika sa solidnim tumorima.

Recidiv: U svim pripremnim liječenjima s tiotepom, zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 60%, što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost. U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva od 35% i 45% nakon pet godina, odnosno nakon šest godina.

Ukupno preživljenje (OS): OS je bio u rasponu od 30% do 87% uz razdoblje praćenja u rasponu od 11,7 do 87 mjeseci.

Mortalitet vezan za terapiju (RRM) i *mortalitet vezan za transplantaciju* (TRM): prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0% do 2%. TRM vrijednosti bile su u rasponu od 0% do 7,4%, potvrđujući sigurnost pripremnih terapija s tiotepom za autologni TKMS u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima.

ALOGENI TKMS

Hematološki poremećaji

Prihvat transplantata: Ostvaren je prihvat (92% - 100%) u svim pripremnim liječenjima i smatra se da je do toga došlo u očekivano vrijeme. Stoga se može zaključiti da su priprema liječenja s tiotepom mijeloablativna.

Bolest presatka protiv primatelja (GvHD): sva procijenjena priprema liječenja osigurala su nisku incidenciju akutnog GvHD-a, stupnja III-IV (od 4% do 24%).

Preživljenje bez znakova bolesti (DFS) Navedeni postoci uz razdoblja praćenja dulja od jedne godine do 5 godina potvrđuju da je priprema terapija s tiotepom nakon koje slijedi alogeni TKMS učinkovit izbor za liječenje bolesnika s hematološkim bolestima.

Recidiv: U svim pripremnim liječenjima s tiotepom zabilježene su stope recidiva koje su nakon više od godinu dana iznosile manje od 40% (što po mišljenju liječnika predstavlja prag koji pokazuje djelotvornost). U nekim slučajevima, prijavljene su stope recidiva manje od 40% nakon 5 i 10 godina.

Ukupno preživljenje (OS): OS je bio u rasponu od 31% do 81% uz razdoblje praćenja u rasponu od 7,3 do 120 mjeseci.

Mortalitet vezan za terapiju (RRM) i *mortalitet vezan za transplantaciju* (TRM): prijavljene su niske vrijednosti, potvrđujući sigurnost pripremnih liječenja s tiotepom za alogeni TKMS u odraslih bolesnika s hematološkim poremećajima.

Pedijatrijska populacija

AUTOLOGNI TKMS

Solidni tumori

Prihvat transplantata: Prihvat je postignut kod svih pripremnih terapija sa tiotepom.

Preživljenje bez znakova bolesti (DFS): Uz razdoblje praćenja od 36 do 57 mjeseci, DFS je bio u rasponu od 46% do 70% u navedenim ispitivanjima. Budući da su svi bolesnici liječeni zbog solidnih tumora visokog rizika, rezultati za DFS potvrđuju da su priprema liječenja s tiotepom nakon kojih

slijedi autologni TKMS učinkovite terapijske strategije za liječenje pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima.

Recidiv: Uz sva priprema liječenja s tiotepom zabilježene stope recidiva nakon 12 do 57 mjeseci bile su u rasponu od 33% do 57%. Budući da su svi bolesnici liječeni od recidivirajućih solidnih tumora loše prognoze, ove stope potvrđuju djelotvornost pripremnih terapija koje se temelje na tiotepi.

Ukupno preživljenje (OS): OS je bio u rasponu od 17% do 84% uz razdoblje praćenja u rasponu od 12,3 do 99,6 mjeseci.

Mortalitet vezan za terapiju (RRM) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM): prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0% do 26,7%. TRM vrijednosti su bile u rasponu od 0% do 18%, potvrđujući sigurnost pripremnih terapija s tiotepom za autologni TKMS u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima.

ALOGENI TKMS

Hematološke bolesti

Prihvat transplantata: Prihvat je postignut kod svih procijenjenih pripremnih liječenja s tiotepom, sa stopom uspjeha od 96% - 100%. Hematološki oporavak nastupio je u očekivanom roku.

Preživljenje bez znakova bolesti (DFS): Prijavljeni su postotci od 40% do 75% uz razdoblje praćenja duže od 1 godine. Rezultati za DFS potvrđuju da je priprema liječenje s tiotepom nakon kojeg slijedi alogeni TKMS učinkovit izbor za liječenje pedijatrijskih bolesnika s hematološkim bolestima.

Recidiv: Uz sva priprema liječenja s tiotepom zabilježene su stope recidiva koje su bile u rasponu od 15% do 44%. Ovi podaci potvrđuju djelotvornost pripremnih terapija koje se temelje na tiotepi kod svih hematoloških bolesti.

Ukupno preživljenje (OS): OS je bio u rasponu od 50% do 100% uz razdoblje praćenja u rasponu od 9,4 do 121 mjesec.

Mortalitet vezan za terapiju (RRM) i mortalitet vezan za transplantaciju (TRM): prijavljene su RRM vrijednosti u rasponu od 0% do 2,5%. TRM vrijednosti su bile u rasponu od 0% do 30%, potvrđujući sigurnost pripremnih terapija s tiotepom za alogeni TKMS u pedijatrijskih bolesnika s hematološkim bolestima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija tiotepe u gastrointestinalnom traktu je nepouzdana: nestabilnost u kiselom mediju sprječava peroralnu primjenu tiotepe.

Distribucija

Tiotepa je vrlo lipofilan spoj. Nakon intravenske primjene, plazmatske koncentracije djelatne tvari slijede model s dva odjeljka s fazom brze distribucije. Volumen distribucije tiotepe je velik, te je prema dostupnim podacima u rasponu od 40,8 l/m² do 75 l/m², što upućuje na raspodjelu u ukupnoj tjelesnoj vodi. Volumen raspodjele tiotepe je, čini se, neovisan o danj dozi. Dio koji nije vezan na proteine plazme iznosi 70-90%; utvrđeno je neznatno vezanje tiotepe za gama-globuline i minimalno vezanje za albumine (10-30%).

Nakon intravenske primjene, izloženost lijeku u likvoru gotovo je jednaka onj dobivenoj u plazmi; znači, srednja vrijednost omjera AUC likvora/plazme za tiotepu je 0,93. Koncentracije TEPA, glavnog aktivnog metabolita tiotepe, u likvoru i plazmi prelaze koncentracije same tiotepe.

Biotransformacija

Tiotepa podliježe brzom i opsežnom metabolizmu u jetri i u roku od sat vremena od infuzije moguće je identificirati metabolite u urinu. Metaboliti su aktivni alkilirajući agensi, ali njihova uloga u antitumorskoj aktivnosti tiotepe ostaje nejasna. Tiotepa je podložna oksidacijskoj desulfurizaciji putem citokrom P450 CYP2B i CYP3A obitelji izoenzima sve do aktivnog metabolita TEPA (trietilenefosforamid). Ukupna količina izlučene tiotepe i njenih identificiranih metabolita predstavlja 54-100% od ukupne alkilirajuće aktivnosti, što upućuje na prisutnost drugih alkilirajućih metabolita. Tijekom pretvorbe GSH-konjugata u N-acetilcistein konjugate, formiraju se GSH, cisteinil-glicin i cisteinski konjugati. Ove se metabolite ne može naći u mokraći, a ako se formiraju, vjerojatno se izlučuju u žuči ili se kao intermedijarni metaboliti brzo pretvaraju u tiotepu merkapturat.

Eliminacija

Ukupni klirens tiotepe je u rasponu od 11,4 do 23,2 l/h/m². Poluvrijeme eliminacije je u rasponu od 1,5 do 4,1 sati. Svi identificirani metaboliti TEPA, monoklorotepa i tiotepa merkapturat izlučuju se u mokraći. Mokraćno izlučivanje tiotepe i TEPA gotovo je potpuno nakon 6 odnosno 8 sati. Srednja vrijednost eliminacije tiotepe i njenih metabolita u mokraći je 0,5% za nepromijenjeni lijek i monoklorotepu, a 11% za TEPA i tiotepu merkapturat.

Linearnost/nelinearnost

Nema jasnog dokaza zasićenja mehanizama metaboličkog klirensa pri visokim dozama tiotepe.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika visokih doza tiotepe u djece u dobi između 2 i 12 godina ne razlikuje se od one koja je prijavljena u djece koja su primala 75 mg/m² ili u odraslih kojima se daju slične doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Učinci oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju tiotepe nisu ocjenjivani.

Oštećenje funkcije jetre

Učinci oštećenja funkcije jetre na metabolizam i eliminaciju tiotepe nisu ocjenjivani.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena uobičajena ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti nakon ponovljenih doza. Dokazana je genotoksičnost tiotepe *in vitro* i *in vivo*, i njezina kancerogenost u miševa i štakora. Također je pokazano da tiotepa oštećuje plodnost i ometa spermatogenezu kod mužjaka miševa i utječe na funkciju jajnika u ženki. Ona je teratogena u miševa i štakora, a smrtonosna za fetus u kunića. Ovi su učinci uočeni pri dozama nižim od onih koje se koriste kod ljudi.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Thiotepa Riemser je nestabilna u kiselom mediju.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: 18 mjeseci

Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: 24 mjeseci

Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka nakon rekonstitucije tijekom 8 sati ako se čuva na 2°C - 8°C.

Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka nakon razrjeđivanja tijekom 24 sata ako se čuva na 2°C - 8°C, te tijekom 4 sata ako se čuva na 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od gore navedenih uvjeta, ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od prozirnog stakla tipa I, s brombutilnim čepom, koja sadrži 15 mg tiotepe.

Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od prozirnog stakla tipa I, s brombutilnim čepom, koja sadrži 100 mg tiotepe.

Veličina pakiranja: 1 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema lijeka Thiotepa Riemser

Moraju se slijediti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova. Svi postupci za prijenos zahtijevaju strogo pridržavanje aseptičkih tehnika, po mogućnosti koristeći sigurnosni kabinet s okomitim laminarnim protokom zraka.

Kao i kod drugih citotoksičnih spojeva, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopina lijeka Thiotepa Riemser, kako bi se izbjegao slučajni dodir s kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija povezanih s izloženosti tiotepi. Stoga se preporučuje nositi rukavice prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepe slučajno dođe u dodir s kožom, kožu se mora odmah temeljito isprati sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, mora ih se obilno isprati vodom.

Rekonstitucija

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Thiotepa Riemser mora se rekonstituirati s 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

Koristeći štrcaljku s pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 1,5 ml vode za injekcije.

Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Thiotepa Riemser mora se rekonstituirati s 10 ml sterilne vode za injekcije.

Koristeći štrcaljku s pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 10 ml vode za injekcije.

Ubrizgajte sadržaj štrcaljke u bočicu kroz gumeni čep.

Uklonite štrcaljku i iglu te ručno promiješajte tako da bočicu više puta preokrenete.

Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica. Rekonstituirane otopine ponekad mogu opalescirati; i takve se otopine smiju primjenjivati.

Dodatno razrjeđenje u infuzijskoj vrećici

Rekonstituirana otopina je hipotonična i mora se prije primjene dalje razrijediti u 500 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije (1 000 ml ako je doza veća od 500 mg) ili u prikladnom volumenu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) kako bi se dobila konačna koncentracija lijeka Thiotepa Riemser između 0,5 i 1 mg/ml.

Primjena

Otopina za infuziju Thiotepa Riemser mora se prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži čestice. Otopine koje sadrže talog treba baciti.

Prije i nakon svake infuzije, isperite trajni kateter s približno 5 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije.

Otopina za infuziju mora se primijeniti u bolesnika putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od 0,2 µm. Filtriranje ne mijenja djelotvornost otopine.

Zbrinjavanje

Thiotepa Riemser je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. marta 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Thiotepa Riemsler 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
tiotepa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 15 mg tiotepe. Nakon rekonstitucije s 1,5 ml vode za injekcije, svaki ml sadrži 10 mg tiotepe.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski, nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije, primijeniti u roku od 8 sati, ako se čuva u hladnjaku.
Nakon razrjeđivanja, primijeniti u roku od 24 sata, ako se čuva u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1536/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Thiotepa Riemsler 15 mg prašak za koncentrat
tiotepa
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Citotoksično.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

15 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Thiotepa Riemsler 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
tiotepa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg tiotepe. Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije, svaki ml sadrži 10 mg tiotepe.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski, nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije, primijeniti u roku od 8 sati, ako se čuva u hladnjaku.
Nakon razrjeđivanja, primijeniti u roku od 24 sata, ako se čuva u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1536/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Thiotepa Riemsler 100 mg prašak za koncentrat
tiotepa
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Citotoksično.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

tiotepa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Thiotepa Riemser i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Thiotepa Riemser
3. Kako primjenjivati lijek Thiotepa Riemser
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Thiotepa Riemser
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Thiotepa Riemser i za što se koristi

Thiotepa Riemser sadrži djelatnu tvar tiotepu, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju alkilirajući agensi.

Thiotepa Riemser se koristi za pripremu bolesnika za transplantaciju koštane srži; djeluje tako što uništava stanice koštane srži. Na taj način, omogućuje transplantaciju novih stanica koštane srži (krvotvornih matičnih stanica), koje će pak omogućiti tijelu proizvodnju zdravih krvnih stanica. Thiotepa Riemser može se koristiti u odraslih, djece i adolescenata.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Thiotepa Riemser

Nemojte primjenjivati lijek Thiotepa Riemser:

- ako ste alergični na tiotepu,
- ako ste trudni ili ako sumnjate na moguću trudnoću,
- ako dojite,
- ako primate cjepivo protiv žute groznice, cjepiva sa živim virusima ili bakterijama.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite liječnika ako imate:

- probleme s jetrom ili bubrezima,
- probleme sa srcem ili plućima,
- napadaje (epilepsiju), ili ako ste ih imali u prošlosti (ako se liječite fenitoinom ili fosfofenitoinom).

Tijekom liječenja, morat ćete vršiti redovite krvne pretrage kako biste provjerili broj krvnih stanica jer Thiotepa Riemser uništava stanice koštane srži odgovorne za proizvodnju krvnih stanica.

Dobit ćete antiinfektivne lijekove za sprječavanje i liječenje infekcija.

Thiotepa Riemser može izazvati neku drugu vrstu raka u budućnosti. Liječnik će s Vama raspraviti taj rizik.

Drugi lijekovi i Thiotepa Riemser

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete koristiti lijek Thiotepa Riemser u trudnoći.

Za vrijeme terapije lijekom Thiotepa Riemser i muškarci i žene moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije. Muškarcima se preporučuje da ne začinju dijete tijekom liječenja te u godini koja slijedi nakon prekida liječenja.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčinom mlijeku. Kao mjera opreza, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja lijekom Thiotepa Riemser.

Thiotepa Riemser može oštetiti mušku i žensku plodnost. Bolesnicima muškog trebaju potražiti savjet o mogućnosti pohrane sperme prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vjerojatno je da neke nuspojave tiotepe kao što su omaglica, glavobolja i zamagljen vid mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako primijetite takve nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako primjenjivati lijek Thiotepa Riemser

Liječnik će izračunati dozu, ovisno o Vašoj površini tijela ili težini i bolesti.

Kako se daje Thiotepa Riemser

Lijek Thiotepa Riemser primjenjuje zdravstveni radnik kao intravensku infuziju (kapanje u venu) nakon razrjeđivanja pojedinačne bočice. Svaka infuzija traje 2-4 sata.

Učestalost davanja

Infuzije ćete dobivati svakih 12 ili 24 sata. Liječenje može trajati i do 5 dana. Učestalost davanja lijeka i trajanje liječenja ovise o bolesti.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave terapije lijekom Thiotepa Riemser ili postupka transplantacije mogu uključivati:

- smanjenje broja cirkulirajućih krvnih stanica (željeni učinak lijeka kako bi Vas pripremio za infuziju za transplantaciju)
- infekcija
- poremećaji jetre, uključujući i opstrukciju jedne od vena jetre
- stanice presatka napadaju tijelo (bolest presatka protiv primatelja)
- dišne komplikacije.

Liječnik će redovito određivati broj krvnih stanica kao i enzime jetre kako bi otkrio i kontrolirao takve događaje.

Druge nuspojave lijeka Thiotepa Riemser, koje se mogu pojaviti određenim učestalostima, navedene su kako slijedi:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- povećana sklonost infekcijama
- stanje upale koja uključuje cijelo tijelo (sepsa)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, krvnih pločica i crvenih krvnih stanica (anemija)
- transplantirane stanice napadaju tijelo (bolest presatka protiv primatelja)
- omaglica, glavobolja, zamagljen vid
- nekontrolirani grčevi tijela (konvulzije)
- osjećaj trnaca, bockanja i utrnulosti (parestezije)
- djelomični gubitak pokreta
- zastoj srca
- mučnina, povraćanje, proljev
- upala sluznice u ustima (mukozitis)
- iritacija želuca, jednjaka i crijeva
- upala debelog crijeva
- anoreksija, smanjen apetit
- visoka razina glukoze u krvi
- osip, svrbež, ljuštenje kože
- promjene boje kože (ne treba zamijeniti sa žuticom - vidjeti dolje)
- crvenilo kože (eritem)
- gubitak kose
- bol u trbuhu i bol u leđima, bol
- bol mišića i u zglobovima
- abnormalne električne aktivnosti srca (aritmija)
- upala plućnog tkiva
- povećana jetra
- izmijenjena funkcija organa
- opstrukcija jedne vene jetre (veno-okluzivna bolest)
- žutilo kože i očiju (žutica)
- oštećenje sluha
- začepljenje limfnih žila
- visoki krvni tlak
- povećanje jetrenih, bubrežnih i enzima probavnog trakta
- abnormalne vrijednosti elektrolita u krvi
- povećanje tjelesne težine
- groznica, opća slabost, zimica
- krvarenje (hemoragija)
- krvarenje iz nosa
- opće oticanje zbog zadržavanja tekućine (edem)
- bol ili upala na mjestu ubrizgavanja
- infekcija oka (konjuktivitis)
- smanjen broj spermija
- vaginalno krvarenje
- izostanak menstruacije (amenoreja)
- gubitak pamćenja
- kašnjenje u porastu tjelesne težine i visine
- poremećaj funkcije mokraćnog mjehura
- smanjeno stvaranje testosterona
- nedovoljno stvaranje hormona štitnjače
- smanjena aktivnost žlijezde hipofize
- stanje smetenosti

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- tjeskoba, smetenost
- abnormalno ispušćenje prema van jedne od arterija mozga (intrakranijska aneurizma)
- povišeni kreatinin
- alergijske reakcije
- začepljenje krvnih žila (embolija)
- poremećaji srčanog ritma
- slabljenje srčane funkcije
- slabljenje kardiovaskularne funkcije
- nedostatak kisika
- nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- plućno krvarenje
- otkazivanje pluća
- krv u mokraći (hematurija) i umjereno oštećenje bubrega
- upala mokraćnog mjehura
- nelagoda pri mokrenju i smanjena količina mokraće (dizurija i oligurija)
- povećanje količine dušičnih spojeva u krvi
- katarakta
- slabljenje jetrene funkcije
- moždano krvarenje
- kašalj
- zatvor i nadražen želudac
- crijevna opstrukcija
- puknuće želuca
- promjena mišićnog tonusa
- nedostatak koordinacije mišićnih pokreta
- modrice zbog niskog broja krvnih pločica
- simptomi menopauze
- rak (druga primarna zloćudna bolest)
- abnormalan rad mozga
- muška i ženska neplodnost

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- upala i ljuštenje kože (eritroderma psorijaza)
- delirij, nervoza, halucinacije, uznemirenost
- čir u probavnom sustavu
- upala mišićnog tkiva srca (miokarditis)
- abnormalno stanje srca (kardiomiopatija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- povišen krvni tlak u arterijama (krvnim žilama) pluća (plućna arterijska hipertenzija)
- teško oštećenje kože (npr. teške lezije, mjehuri itd.) koje može zahvatiti površinu cijeloga tijela te čak biti opasno po život
- oštećenje dijela mozga (tzv. bijele tvari) koje može biti i opasno po život (leukoencefalopatija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Thiotepa Riemser

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.

Nakon rekonstitucije, lijek je stabilan 8 sati ako se čuva na 2°C - 8°C.

Nakon razrjeđivanja, lijek je stabilan 24 sata ako se čuva na 2°C - 8°C, te 4 sata ako se čuva na 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Thiotepa Riemser sadrži

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

- Djelatna tvar je tiotepa. Jedna bočica sadrži 15 mg tiotepe. Nakon rekonstitucije, svaki ml sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

- Djelatna tvar je tiotepa. Jedna bočica sadrži 100 mg tiotepe. Nakon rekonstitucije, svaki ml sadrži 10 mg tiotepe (10 mg/ml).
- Thiotepa Riemser ne sadrži druge sastojke.

Kako Thiotepa Riemser izgleda i sadržaj pakiranja

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Thiotepa Riemser je bijeli kristalinični prašak u staklenoj bočici koja sadrži 15 mg tiotepe.

Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Thiotepa Riemser je bijeli kristalinični prašak u staklenoj bočici koja sadrži 100 mg tiotepe.

Svaka kutija sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

Proizvođač

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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@esteva.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@esteva.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@esteva.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@esteva.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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
tiotepa

Pročitajte ove upute prije pripreme i primjene lijeka Thiotepa Riemser.

1. OPIS LIJEKA

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Thiotepa Riemser dolazi u obliku 15 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju.

Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Thiotepa Riemser dolazi u obliku 100 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju.

Thiotepa Riemser mora biti rekonstruirana i razrijeđena prije primjene.

2. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE I DRUGA RUKOVANJA LIJEKOM

Općenito

Moraju se slijediti postupci za pravilno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova. Svi postupci za prijenos zahtijevaju strogo pridržavanje aseptičkih tehnika, po mogućnosti koristeći sigurnosni kabinet s okomitim laminarnim protokom zraka.

Kao i kod drugih citotoksičnih spojeva, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopina lijeka Thiotepa Riemser, kako bi se izbjegao slučajni dodir s kožom ili sluznicama. Može doći do površinskih reakcija nakon slučajnog izlaganja tiotepi. Stoga se preporučuje uporaba rukavica prilikom pripreme otopine za infuziju. Ako otopina tiotepa slučajno dođe u dodir s kožom, koža se mora odmah temeljito oprati sa sapunom i vodom. Ako tiotepa slučajno dođe u dodir sa sluznicama, one se moraju temeljito isprati vodom.

Izračunavanje doze lijeka Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser se primjenjuje u različitim dozama u kombinaciji s drugim kemoterapeutskim lijekovima kod bolesnika prije konvencionalne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS) za hematološke bolesti ili solidne tumore.

Potrebno doziranje lijeka Thiotepa Riemser kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika ovisi o tipu TKMS-a (autologni ili alogeni) i o bolesti.

Doziranje u odraslih bolesnika

AUTOLOGNI TKMS

Hematološke bolesti

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m²/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m²/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m² (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LIMFOM

Preporučena doza je u rasponu od 125 mg/m²/dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m²/dan (8,10 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 do 4 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 900 mg/m² (24,32 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (CNS)

Preporučena doza je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je u rasponu od 150 mg/m²/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m² (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

Solidni tumori

Preporučena doza kod solidnih tumora je u rasponu od 120 mg/m²/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 2 do 5 uzastopnih dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m² (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

RAK DOJKE

Preporučena doza je u rasponu od 120 mg/m²/dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 do 5 uzastopnih dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 800 mg/m² (21,62 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TUMORI CNS-a

Preporučena doza je u rasponu od 125 mg/m²/dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 3 do 4 uzastopnih dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m² (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

RAK JAJNIKA

Preporučena doza je 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 500 mg/m² (13,51 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TUMORI ZAMETNIH STANICA

Preporučena doza je u rasponu od 150 mg/m²/dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 750 mg/m² (20,27 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

ALOGENI TKMS

Hematološke bolesti

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 185 mg/m²/danu (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m²/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m² (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LIMFOM

Preporučena doza je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

MULTIPLI MIJELOM

Preporučena doza je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 185 mg/m² (5 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LEUKEMIJA

Preporučena doza je u rasponu od 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m²/dan (13 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 1 do 2 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 555 mg/m² (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TALASEMIJA

Preporučena doza je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije primijenjene prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 370 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

Doziranje u pedijatrijskih bolesnika

AUTOLOGNA TKMS

Solidni tumori

Preporučena doza je u rasponu od 150 mg/m²/dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m²/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 do 3 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m² (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TUMORI CNS-a

Preporučena doza je u rasponu od 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m²/dan (14 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 uzastopna dana prije autolognog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 1 050 mg/m² (42 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

ALOGENI TKMS

Hematološke bolesti

Preporučena doza kod hematoloških bolesti je u rasponu od 125 mg/m²/danu (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u jednu ili dvije dnevne infuzije, primijenjene tijekom 1 do 3 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a ovisno o kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m² (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

LEUKEMIJA

Preporučena doza je 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije primijenjene prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

TALASEMIJA

Preporučena doza je u rasponu od 200 mg/m²/dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije, primijenjene prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

REFRAKTORNA CITOPENIJA

Preporučena doza je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 3 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 375 mg/m² (15 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

GENETSKE BOLESTI

Preporučena doza je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) u jednoj dnevnoj infuziji, primijenjenoj tijekom 2 uzastopna dana prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze 250 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

ANEMIJA SRPASTIH STANICA

Preporučena doza je 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan) podijeljena u dvije dnevne infuzije primijenjene prije alogenog TKMS-a, bez prekoračenja ukupne maksimalne kumulativne doze od 250 mg/m² (10 mg/kg), tijekom cijelog pripremnog liječenja.

Rekonstitucija

Thiotepa Riemser 15 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Thiotepa Riemser mora se rekonstituirati s 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

Koristeći štrcaljku s pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 1,5 ml vode za injekcije.

Thiotepa Riemser 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Thiotepa Riemser mora se rekonstituirati s 10 ml sterilne vode za injekcije.

Koristeći štrcaljku s pričvršćenom iglom, aseptički izvucite 10 ml vode za injekcije.

Ubrizgajte sadržaj štrcaljke u bočicu kroz gumeni čep.

Uklonite špricu i iglu te ručno promiješajte tako da bočicu više puta preokrenete.

Smiju se primijeniti samo bezbojne otopine bez čestica. Rekonstituirane otopine ponekad mogu opalescirati; i takve se otopine smiju primjenjivati.

Daljnje razrjeđenje u infuzijskoj vrećici

Rekonstituirana otopina je hipotonična i mora se prije primjene dalje razrijediti u 500 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije (1 000 ml ako je doza veća od 500 mg) ili u prikladnom volumenu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) kako bi se dobila konačna koncentracija lijeka Thiotepa Riemser između 0,5 i 1 mg/ml.

Primjena

Otopina za infuziju lijeka Thiotepa Riemser mora se prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži čestice. Otopine koje sadrže talog treba baciti.

Otopina za infuziju mora se primijeniti u bolesnika putem seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od 0,2 µm. Filtriranje ne mijenja djelotvornost otopine.

Thiotepa Riemser se mora aseptički primijeniti putem infuzije u trajanju od 2-4 sati na sobnoj temperaturi (oko 25°C) i u uobičajenim uvjetima osvjetljenja.

Prije i nakon svake infuzije, isperite trajni kateter s približno 5 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije.

Odlaganje

Thiotepa Riemser je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.