I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
15 mg tiotepa, port tartalmazó injekciós üvegenként.
1,5 ml injekciókhoz való vízzel való feloldását követően az oldat milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
100 mg tiotepa, port tartalmazó injekciós üvegenként.
10 ml injekciókhoz való vízzel való feloldását követően az oldat milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér, kristályos por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Thiotepa Riemser, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva az alábbiakra javallott:

- egésztest-besugárzással (total body irradiation, TBI) vagy anélkül, kondicionáló kezelésként az allogén vagy autológ haemapoeticus őssejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően, hematológiai betegségekben szenvedő felnőttek, serdülők és gyermekek számára;
- szolid tumorok kezelésére felnőttek, serdülők és gyermekek számára, amennyiben a HPCT-vel támogatott nagy dózisú kemoterápia megfelelő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Thiotepa Riemser alkalmazását a haemapoeticus őssejt-transzplantációt megelőző kondicionáló kezelésben jártas orvosnak kell felügyelnie.

Adagolás

A Thiotepa Riemser-t – a hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél – a HPCT-t megelőzően eltérő dózisokban, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

A Thiotepa Riemser adagolása – felnőtt és gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

Felnőttek

AUTOLÓG HPCT

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m^2-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2–4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m^2-t (24,32 mg/ttkg).
LYMPHOMA
Az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m^2-ig terjed (8,10 mg/ttkg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2–4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m^2-t (24,32 mg/ttkg).
KÖZPONTI IDEGRENDSZERI LYMPHOMA
Az ajánlott dózis napi 185 mg/m^2 (5 mg/ttkg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).
MYELOMA MULTIPLEX
Az ajánlott dózis napi 150 mg/m^2-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m^2-t (20,27 mg/ttkg).

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m^2-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 2–5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m^2-t (21,62 mg/ttkg).
EMLŐDAGANAT
Az ajánlott dózis napi 120 mg/m^2-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3–5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m^2-t (21,62 mg/ttkg).
KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK
Az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m^2-t (20,27 mg/ttkg).
PETEFÉSZEK DAGANAT
Az ajánlott dózis napi 250 mg/m^2 (6,76 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 500 mg/m^2-t (13,51 mg/ttkg).
CSÍRASEJT EREDETŰ TUMOROK
Az ajánlott dózis napi 150 mg/m^2-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m^2-t (20,27 mg/ttkg).

ALLOGÉN HPCT

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m^2-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m^2-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1–3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 555 mg/m^2-t (15 mg/ttkg).
LYMPHOMA
Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m^2 (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).
MYELOMA MULTIPLEX
Az ajánlott dózis napi 185 mg/m^2 (5 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 185 mg/m^2-t (5 mg/ttkg).
LEUKAEMIA
Az ajánlott dózis napi 185 mg/m^2-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m^2-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed, napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1–2, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 555 mg/m^2-t (15 mg/ttkg).
THALASSAEMIA
Az ajánlott dózis napi 370 mg/m^2 (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).

Gyermekek és serdülők

AUTOLÓG HPCT

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 150 mg/m^2-től (6 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m^2-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m^2-t (42 mg/ttkg).
KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK
Az ajánlott dózis napi 250 mg/m^2-től (10 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m^2-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m^2-t (42 mg/ttkg).

ALLOGÉN HPCT

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2-től (5 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (10 mg/ttkg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m^2-t (15 mg/ttkg).

LEUKAEMIA
Az ajánlott dózis napi 250 mg/m^2 (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).
THALASSAEMIA
Az ajánlott dózis napi 200 mg/m^2-től (8 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (10 mg/ttkg/nap) terjed napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).
REFRAKTER CYTOPENIA
Az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2 (5 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 3 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m^2-t (15 mg/ttkg).
GENETIKAI KÓRKÉPEK
Az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2 (5 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 2 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).
SARLÓSEJTES ANAEMIA
Az ajánlott dózis napi 250 mg/m^2 (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás
Vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a tiotepa és metabolitjai kis mértékben választódnak ki a vizeletbe, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem javasolt. Ajánlott azonban a gyógyszer elővigyázatos alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás
A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges már fennálló májkárosodásban, különösen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A májfunkciós paraméterek átmeneti eltérései esetén dózismódosítás nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Idősek
A tiotepa alkalmazását idős betegek vonatkozásában célzottan nem vizsgálták. A klinikai vizsgálatokban azonban a 65 év feletti betegek egy része azonos kumulatív dózist kapott, mint a többi beteg. A dózis módosítását nem tartották szükségesnek.

Az alkalmazás módja
A Thiotepa Riemser intravénásan alkalmazandó. A Thiotepa Riemser-t szakképzett egészségügyi dolgozónak kell beadnia centrális vénás kanülön keresztül, 2–4 órán át tartó infúzióban.

A 15 mg tiotepát tartalmazó injekciós üvegek tartalmát 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

A 100 mg tiotepát tartalmazó injekciós üvegek tartalmát 10 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

A feloldott teljes mennyiséget a beadás előtt 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatban kell tovább hígítani (amennyiben a dózis nagyobb, mint 500 mg, akkor 1000 ml-ben). Gyermekek és serdülők esetén, ha a dózis kisebb, mint 250 mg, akkor annyi 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot kell használni, hogy a Thiotepa Riemser végkoncentrációja 0,5 és 1,0 mg/ml között legyen. A gyógyszer beadását megelőző feloldásra és továbbhígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy beadása előtt
A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.
Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).
Együttes alkalmazása sárgaláz elleni, valamint élő vírust, illetve baktériumokat tartalmazó vakcinákkal (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ajánlott adagban és gyakorisággal alkalmazott tiotepa-kezelés következményeként az összes betegnél erőteljes myelosuppressio alakul ki. Súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármilyen kombinációja kialakulhat. A kezelés alatt, és a felépülés eléréséig gyakran kell teljes vérképet készíteni, beleértve a differenciált fehérvérsejtszám és thrombocytaszám meghatározását. Orvosilag indokolt esetben thrombocyta-szuszpenziót vagy vértranszfúziót kell adni, illetve növekedési faktorokat, mint például a granulocyta-kolónia stimuláló faktort (G-CSF) kell alkalmazni. A tiotepával történő kezelés alatt és a transzplantációt követően legalább 30 napon keresztül javasolt a fehérvérsejt- és thrombocytaszám naponkénti ellenőrzése.

A neutropeniás időszak alatt a fertőzések megelőzése és kezelése céljából mérlegelendő (bakteriális, gombás, virális) fertőzés elleni szerek profilaktikus vagy empirikus használata.

A tiotepát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Mivel a tiotepa főként a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatossággal kell eljárni károsodott májműködésű, különösen a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezen betegek kezelésekor a hepatotoxicitás korai felismerése érdekében javasolt a szérum transzamináz, alkalikus foszfatáz és bilirubinszint transzplantációt követő rendszeres megfigyelése.

Azok a betegek, akik előzetes sugárterápiában, három vagy ennél több kemoterápiás ciklusban, vagy előzetes őssejt-transzplantációban részesültek, fokozottabban lehetnek kitéve a hepatikus veno-okkluzív betegség kockázatának (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében szívbetegség szerepel, és a tiotepát kapó betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a szívműködést.

Elővigyázatosság szükséges, ha a beteg anamnézisében vesebetegség szerepel, és a veseműködés időszakos ellenőrzése mérlegelendő a tiotepával történő kezelés során.

A tiotepa pulmonalis toxicitást indukálhat, amely fokozhatja más citotoxikus anyagok (buszulfán, fludarabin és ciklofoszfamid) hatását (lásd 4.8 pont).

Megelőző agyi-, vagy craniospinalis besugárzás súlyos toxikus reakciókhoz (pl. encephalopathia) vezethet.

A betegeket fel kell világosítani, hogy a tiotepa, mint ismert humán karcinogén, növeli a szekunder rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát.

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinával (kivéve a sárgaláz elleni vakcina), fenitoinnal és foszfenitoinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A tiotepa nem adható együtt ciklofoszfamiddal, amennyiben mindkét gyógyszer szerepel ugyanabban a kondicionáló kezelésben. A Thiotepa Riemser-t bármiféle ciklofoszfamid infúziót követően szabad csak beadni (lásd 4.5 pont).

A tiotepa és a CYP2B6- vagy CYP3A4-gátlók együttes alkalmazása során a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.5 pont).

Mint a legtöbb alkiláló szer, a tiotepa káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérhetnek spermium krioprezervációt, valamint a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem ajánlott gyermeket nemzeniük (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Specifikus interakciók a tiotepával
Élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak el kell telnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

Úgy tűnik, hogy a tiotepa a CYP2B6 és a CYP3A4 enzimeken keresztül metabolizálódik. Együttes adása CYP2B6- (például klopidogrél és tiklopidin) vagy CYP3A4-gátlókkal (például azol típusú gombaellenes szerek, makrolidok, mint pl. az eritromicin, a klaritromicin, a telitromicin és proteáz inhibitorok) növelheti a tiotepa plazmakoncentrációját, és potenciálisan csökkentheti a TEPA aktív metabolit szintjét. Együttes adása citokróm P450 induktorokkal (mint rifampicin, karpamazepin, fenobarbitál) növelheti a tiotepa metabolizmusának mértékét, ami az aktív metabolit emelkedett plazmakoncentrációjához vezet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit gondosan figyelemmel kell kísérni.

A tiotepa gyenge gátlója a CYP2B6-nak, ezáltal potenciálisan növelheti a CYP2B6 által metabolizált szubsztrátok, mint az ifoszfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz és ciklofoszfamid plazmakoncentrációját. A CYP2B6 katalizálja a ciklofoszfamid aktív formájává, 4-hidroxiciklofoszfamiddá (4-OHCP) való metabolikus átalakulását, így a tiotepával történő együttes adása az aktív 4-OHCP koncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a tiotepa és e gyógyszerek együttes adása esetén a betegek klinikai paramétereit figyelemmel kell kísérni.

Együttes alkalmazása ellenjavallt a következőkkel
Sárgaláz elleni vakcina: fatális, generalizált, vakcina okozta oltási betegség kockázata.

Általánosságban, élő vírust, illetve baktériumot tartalmazó vakcinákat nem szabad beadni immunszuppresszív kemoterápiás szereket kapó betegnek, és legalább 3 hónapnak kell eltelnie a terápia befejezte és a vakcináció között.

Együttes alkalmazása nem javasolt a következőkkel
Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz elleni vakcinát): szisztémás, esetlegesen fatális betegség kockázata. A kockázat nagyobb azoknál a betegeknél, akik alapbetegségük következtében már immunszupprimáltak.

Amikor csak lehetséges, inaktivált vírust tartalmazó vakcina alkalmazása ajánlott (poliomyelitis).

Fenitoin: rohamok exacerbációjának kockázata a fenitoin emésztőrendszerből történő felszívódásának csökkenése miatt, amit a citotoxikus gyógyszerek okoznak, vagy a toxicitás fokozódásának kockázata és a citotoxikus gyógyszerek hatásosságának csökkenése a fenitoin okozta megnövekedett hepatikus metabolizmus következtében.

Együttes alkalmazása mérlegelendő a következőkkel
Ciklosporin, takrolimusz: lymphoproliferatio kockázatával járó excesszív immunszuppresszió.

Az alkiláló kemoterápiás szerek, beleértve a tiotepát, 35%–70%-ban gátolják a plazma pszeudokolinészterázokat. A szukcinil-kolin hatása 5–15 perccel elhúzódhat.

A tiotepát tilos ciklofoszfamiddal együtt adni, ha mindkét gyógyszer ugyanabban a kondicionáló kezelésben szerepel. A Thiotepa Riemser-t a ciklofoszfamid infúziót követően kell beadni.

A tiotepa együttes adása más mieloszuppresszív vagy mielotoxikus szerekkel (azaz ciklofoszfamid, melfalán, buszulfán, fludarabin, treoszulfán) fokozhatja a hematológiai mellékhatások kialakulásának kockázatát e gyógyszerek toxicitási profiljának átfedése miatt.

Minden citotoxikus gyógyszerre jellemző interakció
A rosszindulatú daganatok esetén megnövekedett thrombotikus kockázat miatt gyakori az antikoaguláns kezelés alkalmazása. Mivel rosszindulatú daganatok esetén magas a koagulációs státusz intra-individuális variabilitása, valamint potenciális interakció lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, amennyiben a beteg orális antikoagulánsokkal való kezelése mellett döntenek, szükség van az INR (*International Normalised Ratio*) monitorozás gyakoriságának fokozására.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél
Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni. A férfi betegeknek a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem szabad gyermeket nemzeniük (lásd 5.3 pont).

Terhesség
A tiotepa terhesség alatt történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tiotepa, mint a legtöbb alkiláló szer, embryofoetalis letalitást és teratogenitást okoz (lásd 5.3 pont). Következésképpen a tiotepa alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt.

Szoptatás
Nem ismert, hogy a tiotepa vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Farmakológiai tulajdonságai és az anyatejjel táplált újszülött gyermekre / a kezelt anya csecsemőjére gyakorolt potenciális toxicitása miatt a tiotepával történő kezelés alatt a szoptatás ellenjavallt.

Termékenység
Mint a legtöbb alkiláló szer, a tiotepa káros hatással lehet a férfi, illetve női termékenységre. A férfi betegek a kezelés megkezdése előtt kérhetnek spermium krioprezervációt (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thiotepa Riemser nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A tiotepa alkalmazása mellett jelentkező mellékhatások, mint például a szédülés, fejfájás és homályos látás befolyásolhatják ezeket a képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A tiotepa biztonságosságát klinikai vizsgálatokból származó publikált adatokban említett nemkívánatos események értékelésén keresztül vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban összesen 6588 felnőtt és 902 gyermek beteg kapott tiotepát kondicionáló kezelés részeként, haemopoeticus őssejt-transzplantációt megelőzően.

A hematológiai, hepatikus és respiratorikus rendszert érintő súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és transzplantációs folyamat várható következményeinek tekintették. Ide tartoznak a

fertőzések és a graft versus host betegség (*graft-versus host disease*, GvHD), amelyek ha nem is közvetlenül, de fő okai voltak a morbiditásnak és a mortalitásnak, különösen allogén HPCT során. A különböző, tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezelésekben leggyakrabban jelentkező mellékhatások a fertőzések, a cytopenia, az akut GvHD és a krónikus GvHD, a gastrointestinalis zavarok, a haemorrhagiás cystitis és a nyálkahártya-gyulladás.

Leukoencephalopathia
A tiotepa alkalmazását követően leukoencephalopathia eseteit figyelték meg korábban többféle kemoterápiával, köztük metotrexáttal és sugárkezeléssel kezelt felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél. Az esetek egy része halállal végződött.

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Felnőttek

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel, és melyek egy izolált esetnél gyakrabban fordultak elő felnőtt betegeknél, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 - <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000) nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis		Toxikus sokk szindróma	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Leukopenia Thrombocytopenia Lázas neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség	Túlérzékenység		
Endokrin betegségek és tünetek		Hypopituitarismus		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Étvágycsökkenés Hyperglykaemia			
Pszichiátriai kórképek	Zavart állapot A mentális státusz változása	Szorongás	Delirium Idegesség Hallucináció Agitáció	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás Homályos látás Encephalopathia Konvulzió Paraesthesia	Intracranialis aneurisma Extrapyramidalis zavar Kognitív zavar Haemorrhagia cerebri		Leuko-encephalopathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis	Cataracta		
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás Ototoxicitás Tinnitus			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Arrhythmia	Tachycardia Szívelégtelenség	Cardiomyopathia Myocarditis	
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema Hypertonia	Haemorrhagia Embolia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Idiopátiás pneumonia szindróma Epistaxis	Pulmonalis oedema Köhögés Pneumonitis	Hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Oesophagitis Hányás Diarrhoea Dyspepsia Hasi fájdalom Enteritis Colitis	Constipatio Gastrointestinalis perforáció Ileus	Gastrointestinalis fekély	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatikus veno-okkluzív betegség Hepatomegalia Sárgaság			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Pruritus Alopecia	Erythema	Pigmentációs zavar Erythrodermás psoriasis	Súlyos, toxicus bőrreakciók, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxicus epidermalis necrolysis eseteket is
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Myalgia Arthralgia			

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haemorrhagiás cystitis	Dysuria Oliguria Vesekárosodás Cystitis Haematuria		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Azoospermia Amenorrhoea Vaginalis haemorrhagia	Menopauza tünetei Női infertilitás Férfi infertilitás		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Asthenia Hidegrázás Generalizált oedema Gyulladás az infúzió beadási helyén Fájdalom az infúzió beadási helyén Nyálkahártya-gyulladás	Többszervi elégtelenség Fájdalom		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlynövekedés A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzaminázszint A vér emelkedett amilázszintje	A vér emelkedett kreatininszintje A vér emelkedett karbamidszintje Emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint A vér emelkedett alkalikus foszfatázszintje Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-(aszpartát-aminotranszferáz) szint)		

Gyermekek és serdülők

Azokat a mellékhatásokat, amelyek legalább valószínűsíthetően kapcsolatba hozhatók a tiotepát is tartalmazó kondicionáló kezeléssel és melyek egy izolált esetnél gyakrabban fordultak elő gyermek és serdülő betegeknél, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságokat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000) nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzésre való fokozott hajlam Szepszis	Thrombocytopeniás purpura	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		A kezelés következtében kialakuló szekunder rosszindulatú daganatok	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Lázas neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut graft versus host betegség Krónikus graft versus host betegség		
Endokrin betegségek és tünetek	Hypopituitarismus Hypogonadismus Hypothyreosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Hyperglykaemia		
Pszichiátriai kórképek	A mentális státusz változása	Az általános egészségügyi állapot következtében fellépő mentális zavar	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Encephalopathia Konvulzió Haemorrhagia cerebri Memóriazavar Paresis	Ataxia	Leuko-encephalopathia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Hallászavar		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívmegállás	Cardiovascularis elégtelenség Szívelégtelenség	
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Hypertonia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pneumonitis	Idiopátiás pneumonia szindróma Tüdővérzés Pulmonalis oedema Epistaxis Hypoxia Légzésleállás	Pulmonális artériás hipertónia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea Stomatitis Hányás Diarrhoea Hasi fájdalom	Enteritis Bélelzáródás	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatikus venookkluzív betegség	Májkárosodás	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Erythema Hámlás Pigmentációs zavar		Súlyos, toxicus bőrreakciók, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxicus epidermalis necrolysis eseteket is
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Visszamaradt növekedés		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Húgyhólyag betegségek	Vesekárosodás Haemorrhagiás cystitis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia Nyálkahártya-gyulladás Fájdalom Többszervi elégtelenség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	A vér emelkedett bilirubinszintje Emelkedett transzamináz-szint A vér emelkedett kreatininszintje Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-(aszpartát-aminotranszferáz) szint Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-(alanin-aminotranszferáz) szint	A vér emelkedett karbamidszintje A vér kóros elektrolitszintje Megnövekedett prothrombin idő	

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tiotepa túladagolásával nincs tapasztalat. A túladagolás esetén várható legfontosabb mellékhatások a myeloablatio és a pancytopenia. A tiotepának nincs ismert antidótuma.

A hematológiai státuszt szorosan figyelemmel kell kísérni, és ha orvosilag indokolt, határozott támogató intézkedéseket kell hozni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek, alkiláló szerek, ATC kód: L01AC01

Hatásmechanizmus
A tiotepa egy polifunkcionális citotoxikus szer, amely kémiailag és farmakológiailag a mustárnitrogénnel rokon vegyület. A tiotepa radiomimetikus hatása feltételezhetően az etilén imin gyökök felszabadulása során jelentkezik, amely úgy, mint a sugárterápia során, felszakítja a DNS kötéseket, például az N-7-guanin alkilálásával, a purin bázis és a cukor közötti kötés feltörésével és az alkilált guanin felszabadításával.

Klinikai hatásosság és biztonságosság
A kondicionáló kezelésnek citoredukciót, és ideális esetben a betegség eradikációját kell kiváltania. A tiotepa esetén a csontvelő-abláció a dózis-limitáló toxicitás, lehetővé téve a dózis jelentős növelését autológ HPCT adásával együtt. Allogén HPCT esetén a kondicionáló kezelésnek elég immunszuppresszív és myeloablatív hatásúnak kell lennie ahhoz, hogy megakadályozza a graft szervezet általi kilökődését. Erős myeloablatív tulajdonságainak köszönhetően, a tiotepa fokozza a recipiens immunszuppressziót és myeloablatiót, erősítve ezzel a sejtmegtapadást, ami kompenzálja a GvHD-hez kapcsolódó GvL hatások kiesését. Alkiláló szerként a tiotepa gátolja legerőteljesebben az *in vitro* tumorsejt növekedést, a gyógyszerkoncentráció legkisebb mértékű növekedése mellett. Mivel a tiotepa a myelotoxikus dózis feletti dózisban sem okoz extramedulláris toxicitást, évtizedek óta használják más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva autológ és allogén HPCT előtt. Az alábbiakban egy összefoglaló található a tiotepa hatásosságát alátámasztó, közzétett klinikai vizsgálatok eredményeiről.

AUTOLÓG HPCT
Hematológiai kórképek
Sejtmegtapadás: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnak bizonyultak.
Betegségmentes túlélés (disease free survival, DFS): a becsült 5 éves túlélés 43%, megerősítve, hogy az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony terápiás stratégia hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.
Relapszus: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 60% vagy ennél alacsonyabb, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintenek a hatásosság bizonyítása szempontjából. Néhány kondicionáló kezelés esetében 60%-nál alacsonyabb relapszus rátáról számoltak be 5 év után.
Teljes túlélés (overall survival, OS): Az OS értéke 22–63 hónapos utánkövetés esetén 29% és 87% közötti.
Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (regimen related mortality, RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (transplant related mortality, TRM): 2,5% és 29% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 21% közöttiek 1 év után, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

Szolid tumorok
Sejtmegtapadás: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívnak bizonyultak.
Betegségmentes túlélés (DFS): Az 1 évnél hosszabb utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás szolid tumoros betegek kezelésében.
Relapszus: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 60% vagy ennél alacsonyabb, amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintenek a hatásosság bizonyítása szempontjából. Néhány esetben 35%-os, illetve 45%-os relapszus rátáról számoltak be 5, illetve 6 év után.

Teljes túlélés (OS): Az OS értéke 11,7–87 hónapos utánkövetés esetén 30% és 87% közötti.
Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM): 0% és 2% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 7,4% közöttiek, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát szolid tumoros felnőttek esetén.

ALLOGÉN HPCT
Hematológiai kórképek
Sejtmegtapadás: Az összes leírt kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás a megfelelő időben megtörtént (92%–100%). Következésképpen elmondható, hogy a tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések myeloablatívak.
GvHD (graft versus host betegség): a vizsgált kondicionáló kezelések mindegyikénél az akut III-IV-es stádiumú GvHD alacsony incidenciájú (4%–24%).
Betegségmentes túlélés (DFS): Az 1–5 éves utánkövetéses időszakok százalékos eredményei megerősítik, hogy az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő betegek kezelésében.
Relapszus: A tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelések mindegyikénél az 1 éven túli relapszus ráta 40%-nál alacsonyabb (amelyet az orvosok küszöbértéknek tekintenek a hatásosság bizonyítása szempontjából). Néhány esetben 40%-nál alacsonyabb relapszus rátáról számoltak be 5, illetve 10 év után is.
Teljes túlélés (OS): Az OS értéke 31% és 81% közötti 7,3–120 hónapos utánkövetés esetén.
Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM): alacsony értékekről számoltak be, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

Gyermekek és serdülők

AUTOLÓG HPCT
Szolid tumorok
Sejtmegtapadás: Az összes leírt tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás megtörtént.
Betegségmentes túlélés (DFS): a leírt vizsgálatokban a 36–57 hónapos utánkövetés során a DFS 46% és 70% közötti. Figyelembe véve, hogy a betegek magas rizikójú szolid tumorokban szenvedtek, a DFS eredmények megerősítik, hogy az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságos szolid tumoros gyermekeknél és serdülőknél.
Relapszus: Az összes leírt, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésben a relapszus ráta 12–57 hónap után 33% és 57% közötti. Figyelembe véve, hogy a betegek mindegyike rekkurens vagy rossz prognózisú szolid tumorokban szenved, ezek a ráták alátámasztják a tiotepa alapú kondicionáló kezelések hatásosságát.
Teljes túlélés (OS): Az OS értéke 12,3–99,6 hónapos utánkövetés esetén 17% és 84% közötti.
Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM): 0% és 26,7% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 18% közöttiek, megerősítve az autológ HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát szolid tumoros gyermekeknél és serdülőknél.

ALLOGÉN HPCT
Hematológiai kórképek
Sejtmegtapadás: Az összes vizsgált, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a sejtmegtapadás 96%–100%-os sikerrel megtörtént. A hematológiai paraméterek megfelelő időben rendeződtek.
Betegségmentes túlélés (DFS): Az 1 évnél hosszabb utánkövetés során 40-75%-os értékekről számoltak be. A DSF eredmények megerősítik, hogy az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés hatékony választás hematológiai betegségekben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésében.
Relapszus: Az összes leírt tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelésnél a relapszus ráta 15%–44% közötti volt. Ezen adatok a hematológiai kórképek mindegyikénél alátámasztják a tiotepán alapuló kondicionáló kezelések hatásosságát.

Teljes túlélés (OS): Az OS értéke 4–121 hónapos utánkövetés esetén 50% és 100% közötti.
Kezeléssel összefüggő halálozás gyakorisága (RRM) és a transzplantációval összefüggő halálozás gyakorisága (TRM): 0% és 2,5% közötti RRM értékekről számoltak be. A TRM értékek 0% és 30% közöttiek, megerősítve az allogén HPCT-t megelőző, tiotepát tartalmazó kondicionáló kezelés biztonságosságát hematológiai betegségekben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A tiotepa felszívódása a gastrointestinalis traktusból nem megbízható, savval szembeni instabilitása megakadályozza a szájon át történő alkalmazását.

Eloszlás
A tiotepa egy erősen lipofil vegyület. Intravénás beadását követően a hatóanyag plazmakoncentrációja egy két kompartmentes modellel írható le, gyors eloszlási szakasszal. A tiotepa eloszlási térfogata nagy, 40,8 l/m^2 és 75 l/m^2 közötti értékekről számoltak be, ami a test teljes vízterében való eloszlását jelzi. A tiotepa látszólagos eloszlási térfogata függetlennek tűnik a beadott dózis mennyiségétől. A fehérjékhez nem kötődő frakció a plazmában 70–90%; gamma globulinhoz jelentéktelen mértékben, albuminhoz minimálisan kötődik (10–30%).
Intravénás beadását követően a liquor gyógyszer általi érintettsége közel azonos a plazmáéval, az AUC érték közép aránya liquor és plazma esetén tiotepára 0,93. A TEPA, az első leírt aktív metabolitja a tiotepának, liquor és plazmakoncentrációja meghaladja az alapvegyület koncentrációját.

Biotranszformáció
A tiotepa gyors és extenzív hepatikus metabolizmuson megy át, és metabolitjai 1 órával a beadást követően kimutathatóak a vizeletben. A metabolitok aktív alkiláló szerek, de szerepük a tiotepa daganatellenes hatásában tisztázásra szorul. A tiotepa oxidatív deszulfurizáción megy át a citokróm P450 CYP2B és CYP3A izoenzim családok segítségével, amelynek során a fő és aktív metabolit, a TEPA (trietilén-foszforamid) képződik. A tiotepa és azonosított metabolitjai az alkiláló hatás 54-100%–áért felelősek, jelezve más alkiláló metabolitok jelenlétét. A GSH konjugátumok Nacetilcisztein konjugátummá alakulása során GSH, ciszteinil-glicin és cisztein konjugátumok keletkeznek. Ezek a metabolitok nem találhatóak meg a vizeletben, és amennyiben keletkeznek, valószínűleg az epe választja ki őket, vagy köztes metabolitként gyorsan tiotepa-merkapturáttá alakulnak.

Elimináció
A tiotepa teljes clearance-e 11,4–23,2 l/óra/m^2. Az eliminációs felezési idő 1,5–4,1 óra. Az azonosított metabolitok, TEPA, monoklór-tepa és tiotepa-merkapturát mind kiválasztódnak a vizelettel. A tiotepa és TEPA vizelettel történő kiválasztódása 6 illetve 8 óra után szinte teljes. A tiotepa és metabolitjainak vizeletből történő visszanyerése átlagosan 0,5% az alapvegyület és a monoklór-tepa esetén, illetve 11% a TEPA és a tiotepa-merkapturát esetén.

Linearitás/nem-linearitás
Nincs egyértelmű bizonyíték magas dózisú tiotepa alkalmazása esetén a metabolikus clearance mechanizmusok szaturációjára.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
A nagy dózisú tiotepa farmakokinetikája 2–12 éves gyermekeknél és serdülőknél nem mutat különbséget attól a hatástól, amit 75 mg/m^2 dózist kapó gyermekeknél és serdülőknél, vagy hasonló dózist kapó felnőtteknél tapasztaltak.

Vesekárosodás
A vesekárosodás tiotepa eliminációjára gyakorolt hatását nem értékelték.

Májkárosodás
A májkárosodás tiotepa metabolizmusára és eliminációjára gyakorolt hatását nem értékelték.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek konvencionális akut és ismételt dózis-toxicitás vizsgálatokat. Kimutatták a thiotepáról, hogy egerekben és patkányokban *in vitro* és *in vivo* genotoxikus és karcinogén. A tiotepa károsítja a termékenységet és gátolja a spermatogenezist hím egerekben, illetve a petefészek-működést nőstény egerekben. Teratogénnek bizonyult egerekben és patkányokban, illetve foeto-letálisnak nyulakban. Ezen hatások az embereknél alkalmazottnál alacsonyabb dózisoknál voltak megfigyelhetők.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Segédanyagokat nem tartalmaz.

6.2 Inkompatibilitások

A Thiotepa Riemser savas közegben nem stabil.
Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg
Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: 18 hónap

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: 24 hónap

Feloldást követően
Feloldást követően 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén kémiai és fizikai stabilitása bizonyítottan 8 óra.

Hígítást követően
Hígítást követően 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén kémiai és fizikai stabilitása bizonyítottan 24 óra,
25 °C-on történő tárolás esetén pedig 4 óra.

A készítményt mikrobiológiai okok miatt a hígítás után azonnal fel kell használni. Ha nem hígítják és használják fel azonnal, akkor az elkészített gyógyszer tárolási idejéről és körülményeiről a felhasználónak kell döntenie, de az rendes körülmények között a fentebb említett időnél nem lehet hosszabb, ha a feloldás ellenőrzött és jóváhagyott aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.
Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
15 mg tiotepát tartalmazó, I-es típusú, átlátszó, brómbutil dugóval ellátott injekciós üveg.

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
100 mg tiotepát tartalmazó, I-es típusú, átlátszó, brómbutil dugóval ellátott injekciós üveg.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Thiotepa Riemser elkészítése
Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az összes transzfer eljárásnál szigorúan be kell tartani az aszeptikus technikát, lamináris, lehetőség szerint vertikális áramlású biztonsági fülke alkalmazásával.

Mint más citotoxikus szer esetében, a Thiotepa Riemser oldat kezelése és készítése során is elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért az infúziós oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

Feloldás

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
A Thiotepa Riemser-t 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.
Tűvel ellátott fecskendő segítségével aszeptikus körülmények között szívjon fel 1,5 ml injekcióhoz való steril vizet.

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
A Thiotepa Riemser-t 10 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.
Tűvel ellátott fecskendő segítségével aszeptikus körülmények között szívjon fel 10 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az injekciós üvegbe.
Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, majd a kezében tartva az injekciós üveget, fel-le forgatva keverje össze.
Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni. Az összekevert oldatok alkalmanként opálossá válhatnak; ennek ellenére ezeket az oldatokat be lehet adni.

További hígítás az infúziós zsákban
Az elkészített oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid oldattal tovább kell hígítani (ha dózis nagyobb, mint 500 mg, akkor1 000 ml-rel), illetve annyi 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot kell használni, hogy a Thiotepa Riemser végkoncentrációja 0,5 és 1,0 mg/ml között legyen.

Alkalmazás
A Thiotepa Riemser infúziós oldatot a beadás előtt vizsgálja meg szemrevételezéssel. Az üledéket tartalmazó oldatokat selejtezze le.
Minden infúzió előtt és után a tartósan behelyezett kanült át kell öblíteni körülbelül 5 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) infúzióhoz való nátrium-klorid oldattal.
Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2 µm-es, beépített filterrel felszerelt infúziós szereléket kell használni. A szűrés nem módosítja az oldat hatását.

Megsemmisítés
A Thiotepa Riemser egyszeri alkalmazásra szolgál.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. március 26

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: (http://www.ema.europa.eu/) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
tiotepa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg tiotepa injekciós üvegenként. 1,5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldását követően milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldást követően 8 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.
Hígítást követően 24 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1536/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Thiotepa Riemser 15 mg por koncentrátumhoz
tiotepa
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Citotoxikus.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

15 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
tiotepa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg tiotepa injekciós üvegenként. 10 ml injekcióhoz való vízzel való feloldását követően milliliterenként 10 mg tiotepát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldást követően 8 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.
Hígítást követően 24 órán belül használja fel, addig tárolja hűtőszekrényben.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1536/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Thiotepa Riemser 100 mg por koncentrátumhoz
tiotepa
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Citotoxikus.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

tiotepa

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Thiotepa Riemser és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thiotepa Riemser alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Thiotepa Riemser-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thiotepa Riemser-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Thiotepa Riemser és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Thiotepa Riemser hatóanyaga a tiotepa, amely az alkiláló szerek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik.

A Thiotepa Riemser-t a betegek csontvelő-transzplantációra való előkészítésére használják. A készítmény úgy hat, hogy elpusztítja a csontvelősejteket. Ez lehetővé teszi új csontvelősejtek (vérképző őssejtek) beültetését, ami pedig a szervezetet képessé teszi egészséges vérsejtek termelésére. A Thiotepa Riemser felnőtteknél és gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazható.

2. Tudnivalók a Thiotepa Riemser alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Thiotepa Riemser-t
- ha allergiás a tiotepára,
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet,
- ha szoptat,
- ha sárgaláz elleni, illetve, élő vírust vagy baktériumot tartalmazó védőoltást kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha:
- máj- vagy veseproblémái vannak,
- szív- vagy tüdőproblémái vannak,
- rohamai/görcsei (epilepszia) vannak, vagy a múltban ilyen rohamai/görcsei voltak (amennyiben fenitoinnal vagy foszfenitoinnal kezelték).

Mivel a Thiotepa Riemser elpusztítja a vérsejtek előállításáért felelős csontvelősejteket, ezért a kezelés alatt rendszeres vérvizsgálaton kell átesnie, hogy ellenőrizzék a vérsejtjei számát.

A fertőzések megelőzése és kezelése céljából fertőzés elleni szereket kell szednie.

A Thiotepa Riemser a jövőben más típusú daganatot okozhat. Orvosa tájékoztatja majd ennek kockázatáról.

Egyéb gyógyszerek és a(z) Thiotepa Riemser
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység
Mielőtt Thiotepa Riemser-t kapna, tájékoztassa orvosát, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Terhesség alatt nem kaphat Thiotepa Riemser-t!

A Thiotepa Riemser-kezelésben részesülő férfiaknak és nőknek egyaránt gondoskodniuk kell hatékony fogamzásgátlási módszerről a kezelés alatt. A férfi betegeknek a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni egy évben nem szabad gyermeket nemzeniük.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Elővigyázatosságból a kismamák nem szoptathatnak a Thiotepa Riemser-kezelés alatt.

A Thiotepa Riemser károsíthatja a férfi, illetve női termékenységet. A férfi betegek a kezelés kezdete előtt kérjenek tanácsot a spermiummegőrzéssel kapcsolatban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A tiotepa alkalmazása mellett jelentkező mellékhatások, mint például a szédülés, fejfájás és homályos látás befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ilyen mellékhatásokat tapasztal, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Thiotepa Riemser-t?

Orvosa – az Ön testfelszíne vagy súlya, illetve betegsége alapján – ki fogja számítani az Ön gyógyszeradagját.

Hogyan adják be Önnek a Thiotepa Riemser-t?
A Thiotepa Riemser-t – az injekciós üveg tartalmának hígítását követően – egy szakképzett egészségügyi dolgozó adja be Önnek, vénába adott infúzió formájában. Egy infúzió 2–4 óráig fog tartani.

Milyen gyakran kap infúziót
Tizenkét vagy 24 óránként fog kapni egy-egy infúziót. A kezelés akár 5 napig is eltarthat. Az infúziók beadása között eltelt idő és a kezelés időtartama az Ön betegségétől függ.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Thiotepa Riemser is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Thiotepa Riemser-kezelés, illetve az átültetési eljárás legsúlyosabb mellékhatásai lehetnek:
- a vérben keringő sejtek számának csökkenése (ez a gyógyszer kívánt hatása, mely előkészíti az Ön szervezetét az infúzióban lévő átültetendő sejtek befogadására),
- fertőzés,
- májműködési zavarok, beleértve a máj vénájának elzáródását,
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft versus host betegség),
- légzési szövődmények.

Orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét és májenzimeit, hogy észlelni és kezelni tudja ezeket az eseményeket.

A Thiotepa Riemser-kezelés során különböző gyakorisággal előforduló egyéb mellékhatások az alábbiak lehetnek:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)
- fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság,
- az egész szervezet gyulladásos állapota (szepszis),
- a fehérvérsejtszám, vérlemezkeszám és vörösvértestszám csökkenése (anémia),
- a beültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét (graft versus host betegség),
- szédülés, fejfájás, homályos látás,
- a test kontrollálhatatlan remegése (görcsroham),
- bizsergő, szúró, zsibbadó érzés (paresztézia),
- a mozgás képességének részleges elvesztése,
- szívmegállás,
- hányinger, hányás, hasmenés,
- a szájüreg nyálkahártyájának gyulladása (mukozitisz),
- gyomor-, nyelőcső, bélirritáció,
- vastagbélgyulladás,
- étvágytalanság, étvágycsökkenés,
- magas vércukorszint,
- bőrkiütés, viszketés, hámlás,
- bőr színének elváltozása (nem keverendő össze a sárgasággal – lásd lentebb),
- bőr kivörösödése (eritéma),
- hajhullás,
- háti és hasi fájdalom, fájdalom,
- izom- és ízületi fájdalom,
- a szív kóros elektromos működése (arritmia),
- a tüdő szövetének gyulladása,
- a máj megnagyobbodása,
- megváltozott szervműködés,
- májvéna-elzáródás,
- a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- halláskárosodás,
- nyirokér-elzáródás,
- magas vérnyomás,
- máj-, vese- és emésztőrendszeri enzimek mennyiségének fokozódása,
- kóros vérelektrolitszint,
- testtömeg-gyarapodás,
- láz, általános gyengeség, hidegrázás,
- vérzés,
- orrvérzés,
- folyadék-visszatartás következtében kialakuló általános duzzanat (ödéma),
- fájdalom vagy gyulladás az infúzió beadásának a helyén,
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás),
- a hímivarsejtek számának csökkenése,
- hüvelyi vérzés,
- menstruáció kimaradása (amenorrhea),
- emlékezetvesztés,
- a testtömeg-gyarapodás vagy magasságbeli növekedés elmaradása,
- a húgyhólyag működési zavara,
- tesztoszteron alultermelődés,
- a pajzsmirigyhormon elégtelen termelődése,
- az agyalapi mirigy elégtelen működése,
- zavart állapot.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- szorongás, zavartság,
- az agy valamelyik artériájának kóros kidudorodása (intrakraniális aneurizma),
- emelkedett kreatininszint,
- allergiás reakciók,
- érelzáródás (embólia),
- szívritmuszavar,
- szívelégtelenség,
- a szív- és az érrendszer elégtelen működése,
- oxigénhiány,
- folyadék-felhalmozódás a tüdőben (tüdőödéma),
- tüdővérzés,
- légzésleállás,
- vér megjelenése a vizeletben (hematuria) és középsúlyos vesekárosodás,
- húgyhólyag-gyulladás,
- vizelési nehézség és a vizelet mennyiségének csökkenése (dizuria és oliguria),
- a nitrogéntartalmú vegyületek szintjének növekedése a vérben,
- szürkehályog,
- májkárosodás,
- agyvérzés,
- köhögés,
- székrekedés és enyhe gyomorbántalom,
- bélelzáródás,
- gyomorátfúródás,
- izomtónus-változások,
- izommozgások koordinációjának nagyfokú zavara,
- véraláfutások az alacsony vérlemezkeszám miatt,
- a menopauza tünetei,
- rosszindulatú daganat (második primer daganat),
- kóros agyműködés,
- férfi és női terméketlenség.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)
- a bőr gyulladása és hámlása (eritrodermás pszoriázis),
- delírium, idegesség, hallucinációk, izgatottság,
- gyomor-bélrendszeri fekély,
- szívizomgyulladás (miokarditisz),
- kóros szívműködés (kardiomiopátia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- emelkedett vérnyomás a tüdőartériákban (verőerekben) (pulmonális artériás hipertónia),
- súlyos bőrkárosodás (pl. súlyos sebek, hólyagok stb.), esetleg a teljes testfelületen, amely akár életveszélyes is lehet,
- az agyszövet egyik része, az úgynevezett fehérállomány károsodása, ami életveszélyes is lehet (leukoenkefalopátia).

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Thiotepa Riemser-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.
Nem fagyasztható!

Feloldást követően a készítmény 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén 8 óráig tartható el.

Hígítást követően a készítmény 2 °C – 8 °C-on történő tárolás esetén 24 óráig, 25 °C-on történő tárolás esetén pedig 4 óráig tartható el. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Thiotepa Riemser?

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
- A készítmény hatóanyaga a tiotepa. Egy injekciós üveg 15 mg tiotepát tartalmaz. Feloldását követően 1 ml oldat 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
- A készítmény hatóanyaga a tiotepa. Egy injekciós üveg 100 mg tiotepát tartalmaz. Feloldását követően 1 ml oldat 10 mg tiotepát tartalmaz (10 mg/ml).

- A Thiotepa Riemser nem tartalmaz segédanyagokat.

Milyen a Thiotepa Riemser külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
A Thiotepa Riemser fehér kristályos por injekciós üvegben, mely 15 mg tiotepát tartalmaz.

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
A Thiotepa Riemser fehér kristályos por injekciós üvegben, mely 100 mg tiotepát tartalmaz.

Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Németország

Gyártó
HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

Eesti
AUXILIA Pharma OÜ
Eesti
Tel: +372 605 00 05
info@auxiliapharma.eu

Ελλάδα
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Γερμανία
Τηλ: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

España
Esteve Pharmaceuticals, S.A.
España
Tel: +34 93 446 60 00

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

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

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

Magyarország
SANATIS Europe Kft.
Magyarország
Tel.: +36 (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Malta
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Il-Ġermanja
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Nederland
Eurocept Pharmaceuticals
Nederland
Tel: +31 35 528 8377
info@eurocept.nl

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

Österreich
AGEA Pharma GmbH
Österreich
Tel: +43 (0) 1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska
COPHARMA JOSEPH RAKOTO
Polska
Tel.: +48 691 702 426
joseph.rakoto@copharma.pl

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

ELKÉSZÍTÉSI ÚTMUTATÓ

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
tiotepa

Olvassa el ezt az útmutatót a Thiotepa Riemser elkészítése és alkalmazása előtt.

1. CSOMAGOLÁS

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
A Thiotepa Riemser 15 mg por formájában kerül forgalomba, melyből egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum készíthető.

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
A Thiotepa Riemser 100 mg por formájában kerül forgalomba, melyből egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum készíthető.

A Thiotepa Riemser-t alkalmazás előtt fel kell oldani és hígítani.

2. A MEGSEMMISÍTÉSRE VONATKOZÓ KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK ÉS EGYÉB, A KÉSZÍTMÉNY KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK

Általános
Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek szakszerű kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. Az összes transfer eljárásnál szigorúan be kell tartani az aszeptikus technikát, lamináris, lehetőség szerint vertikális áramlású biztonsági fülke alkalmazásával. Mint más citotoxikus összetevők esetében is, a Thiotepa Riemser-oldat kezelése és készítése során elővigyázatosság szükséges a bőrrel vagy nyálkahártyával történő véletlen érintkezés elkerülése érdekében. A tiotepával történő véletlen érintkezés során helyi reakciók alakulhatnak ki. Ezért a beadandó oldat elkészítésekor kesztyű használata ajánlott. Ha a tiotepa oldat véletlenül bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a tiotepa véletlenül nyálkahártyával érintkezik, azt vízzel alaposan le kell öblíteni.

A Thiotepa Riemser dózisának kiszámítása
A Thiotepa Riemser-t eltérő dózisokban, hematológiai betegségekben szenvedő vagy szolid tumoros betegeknél, HPCT-t megelőzően, más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák. A Thiotepa Riemser adagolása – felnőttekre, serdülőkre és gyermekekre vonatkozóan egyaránt – a HPCT típusától (autológ vagy allogén) és a betegségtől függően van megadva.

Adagolás felnőtteknél

AUTOLÓG HPCT

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m^2-ig (8,10 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2–4, egymást követő

napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m^2-t (24,32 mg/ttkg).
LYMPHOMA
Az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 300 mg/m^2-ig terjed (8,10 mg/ttkg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2–4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 900 mg/m^2-t (24,32 mg/ttkg).
KÖZPONTI IDEGRENDSZERI LYMPHOMA
Az ajánlott dózis napi 185 mg/m^2 (5 mg/ttkg/nap), napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).
MYELOMA MULTIPLEX
Az ajánlott dózis napi 150 mg/m^2-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed, napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m^2-t (20,27 mg/ttkg).

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 120 mg/m^2-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 2–5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m^2-t (21,62 mg/ttkg).
EMLŐDAGANAT
Az ajánlott dózis napi 120 mg/m^2-től (3,24 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3–5 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 800 mg/m^2-t (21,62 mg/ttkg).
KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK
Az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2-től (3,38 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3-4, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m^2-t (20,27 mg/ttkg).
PETEFÉSZEK DAGANAT
Az ajánlott dózis napi 250 mg/m^2 (6,76 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, 2 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 500 mg/m^2-t (13,51 mg/ttkg).
CSÍRASEJT TUMOROK
Az ajánlott dózis napi 150 mg/m^2-től (4,05 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (6,76 mg/ttkg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően, 3 egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 750 mg/m^2-t (20,27 mg/ttkg).

ALLOGÉN HPCT

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 185 mg/m^2-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m^2-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1–3, egymást követő napon kell

beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 555 mg/m^2-t (15 mg/ttkg).
LYMPHOMA
Lymphoma esetén az ajánlott dózis napi 370 mg/m^2 (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).
MYELOMA MULTIPLEX
Az ajánlott dózis napi 185 mg/m^2 (5 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 185 mg/m^2-t (5 mg/ttkg).
LEUKAEMIA
Az ajánlott dózis napi 185 mg/m^2-től (5 mg/ttkg/nap) napi 481 mg/m^2-ig (13 mg/ttkg/nap) terjed, napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1-2, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 555 mg/m^2-t (15 mg/ttkg).
THALASSAEMIA
Az ajánlott dózis napi 370 mg/m^2 (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 370 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).

Adagolás gyermekeknél és serdülőknél

AUTOLÓG HPCT

Szolid tumorok

Szolid tumorok esetén az ajánlott dózis napi 150 mg/m^2-től (6 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m^2-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 2-3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m^2-t (42 mg/ttkg).
KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK
Az ajánlott dózis napi 250 mg/m^2-től (10 mg/ttkg/nap) napi 350 mg/m^2-ig (14 mg/ttkg/nap) terjed napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az autológ HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná az 1050 mg/m^2-t (42 mg/ttkg).

ALLOGÉN HPCT

Hematológiai kórképek

Hematológiai kórképek esetén az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2-től (5 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (10 mg/ttkg/nap) terjed napi egy vagy két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, a más kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációtól függően 1–3, egymást követő napon kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m^2-t (15 mg/ttkg).
LEUKAEMIA
Az ajánlott dózis napi 250 mg/m^2 (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).
THALASSAEMIA
Az ajánlott dózis napi 200 mg/m^2-től (8 mg/ttkg/nap) napi 250 mg/m^2-ig (10 mg/ttkg/nap) terjed napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m^2-t (10 mg/ttkg)

REFRAKTER CYTOPENIA
Az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2 (5 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 3 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 375 mg/m^2-t (15 mg/ttkg).
GENETIKAI KÓRKÉPEK
Az ajánlott dózis napi 125 mg/m^2 (5 mg/ttkg/nap) napi egyszeri infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt, 2 napon keresztül kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).
SARLÓSEJTES ANAEMIA
Az ajánlott dózis napi 250 mg/m^2 (10 mg/ttkg/nap) napi két infúzióban alkalmazva, amelyet az allogén HPCT előtt kell beadni, anélkül, hogy a kondicionáló kezelés teljes ideje alatt a teljes maximális kumulatív dózis meghaladná a 250 mg/m^2-t (10 mg/ttkg).

Feloldás

Thiotepa Riemser 15 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
A Thiotepa Riemser-t 1,5 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.
Tűvel ellátott fecskendő segítségével aszeptikus körülmények között szívjon fel 1,5 ml injekcióhoz való steril vizet.

Thiotepa Riemser 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
A Thiotepa Riemser-t 10 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.
Tűvel ellátott fecskendő segítségével aszeptikus körülmények között szívjon fel 10 ml injekcióhoz való steril vizet.

A fecskendő tartalmát a gumidugón keresztül fecskendezze az ampullába.
Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, és az injekciós üveg kézzel történő, ismételt forgatásával keverje össze.
Csak színtelen, szemcséket nem tartalmazó oldatot szabad beadni. Az összekevert oldatok alkalmanként opálossá válhatnak; ennek ellenére ezeket az oldatokat be lehet adni.

További hígítás az infúziós zsákban
A feloldott oldat hipotóniás, ezért azt a beadást megelőzően 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal tovább kell hígítani (amennyiben a dózis nagyobb, mint 500 mg, akkor 1000 ml-rel), illetve annyi 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot kell használni, hogy a Thiotepa Riemser végkoncentrációja 0,5 és 1,0 mg/ml között legyen.

Alkalmazás
A Thiotepa Riemser infúziós oldatot beadása előtt szemmel meg kell vizsgálni, hogy találhatóak-e benne szemcsés anyagok. A precipitátumot tartalmazó oldatot ki kell dobni!

Az infúziós oldat betegnek való beadásakor 0,2 µm in-line filterrel felszerelt infúziós szettet kell használni. A szűrés nem módosítja az oldat hatását.

A Thiotepa Riemser-t aszeptikus körülmények között, 2–4 óráig tartó infúzióban, szobahőmérsékleten (körülbelül 25 °C-on) és rendes fényviszonyok mellett kell beadni.

Minden infúzió előtt és után az állandó katétert át kell öblíteni körülbelül 5 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

Megsemmisítés
A Thiotepa Riemser egyszeri alkalmazásra szolgál.
Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.