I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Viename miltelių flakone yra 15 mg tiotepos.
Ištirpinus miltelius 1,5 ml injekcinio vandens, kiekviename tirpalo mililitre yra 10 mg tiotepos (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Viename miltelių flakone yra 100 mg tiotepos.
Ištirpinus miltelius 10 ml injekcinio vandens, kiekviename tirpalo mililitre yra 10 mg tiotepos (10 mg/ml).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).
Balti kristaliniai milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Thiotepa Riemser vartojamas kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais:
- taikant viso organizmo apšvitinimą arba jo netaikant, kaip parengiamasis gydymas prieš alogeninę arba autologinę hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją (HPLT) hematologinėmis ligomis sergantiems suaugusiems pacientams ir vaikams;
- kai gydymas didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis su HPLT tinkamas suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Thiotepa Riemser turi būti vartojamas prižiūrint parengiamojo gydymo prieš hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją patirties turinčiam gydytojui.

Dozavimas

Thiotepa Riemser vartojamas skirtingomis dozėmis kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais prieš HPLT pacientams, kurie serga hematologinėmis ligomis arba kuriems diagnozuoti solidiniai navikai.

Informacija apie Thiotepa Riemser dozavimą suaugusiems pacientams ir vaikams pateikiama pagal HPLT tipą (autologinė arba alogeninė) ir ligą.

Suaugusieji

AUTOLOGINĖ HPLT

Hematologinės ligos

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m^2 per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m^2 per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2-4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
LIMFOMA
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m^2 per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m^2 per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2-4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
CENTRINĖS NERVŲ SISTEMOS (CNS) LIMFOMA
Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
DAUGYBINĖ MIELOMA
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m^2 per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

Solidiniai navikai

Rekomenduojama dozė pacientams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 120 mg/m^2 per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 2-5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
KRŪTIES VĖŽYS
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m^2 per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3-5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
CNS NAVIKAI
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m^2 per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 3-4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
KIAUŠIDŽIŲ VĖŽYS
Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
GERMINOGENINIAI NAVIKAI
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m^2 per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir

neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

ALOGENINĖ HPLT

Hematologinės ligos

Hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m^2 per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1-3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m^2 (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
LIMFOMA
Limfoma sergantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 370 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
DAUGYBINĖ MIELOMA
Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 185 mg/m^2 (5 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
LEUKEMIJA
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m^2 per parą (13 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1-2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m^2 (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
TALASEMIJA
Rekomenduojama dozė yra 370 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

<u>*Vaikų populiacija*</u>

AUTOLOGINĖ HPLT

Solidiniai navikai

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 150 mg/m^2 per parą (6 mg/kg per parą) iki 350 mg/m^2 per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2-3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
CNS NAVIKAI
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą) iki 350 mg/m^2 per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

ALOGENINĖ HPLT

Hematologinės ligos

Hematologinėmis ligomis sergantiems vaikams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena arba dvi infuzijos per parą ir vartojama 1-3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais

chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m^2 (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
LEUKEMIJA
Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
TALASEMIJA
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 200 mg/m^2 per parą (8 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
REFRAKTERINĖ CITOPENIJA
Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m^2 (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
GENETINĖS LIGOS
Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
PJAUTUVO PAVIDALO LĄSTELIŲ ANEMIJA
Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

Specialios populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimai
Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Kadangi su šlapimu išsiskiria nedidelis tiotepos ir jos metabolitų kiekis, koreguoti dozę pacientams, kurie serga lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumu, nerekomenduojama. Tačiau šiems pacientams rekomenduojama atsargiai dozuoti vaistinį preparatą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimai
Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Kadangi tiotepa metabolizuojama daugiausia kepenyse, tiotepą reikia atsargiai dozuoti pacientams, kuriems yra buvęs kepenų funkcijos sutrikimas, o ypač tiems, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Esant laikiniems kepenų funkcijos parametrų pokyčiams, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai
Vartojamų tiotepos dozių poveikis pagyvenusiems pacientams neištirtas. Tačiau atliekant klinikinius tyrimus, vyresniems nei 65 metų pacientams buvo skiriama ta pati kumuliacinė dozė, kaip ir kitiems pacientams. Koreguoti vaistinio preparato dozės neprireikė.

Vartojimo metodas

Vaistinis preparatas Thiotepa Riemser skirtas leisti į veną. Jį į veną per 2-4 valandas gali sulašinti tik kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas per į centrinę veną įstatytą kateterį.

Kiekvieno 15 mg tiotepos flakono miltelius reikia ištirpinti 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens.

Kiekvieno 100 mg tiotepos flakono miltelius reikia ištirpinti 10 ml sterilaus injekcinio vandens.

Prieš sulašinant iš visų flakonų paruoštą tirpalą dar reikia praskiesti 500 ml injekcinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo (1 000 ml, jei dozė yra didesnė nei 500 mg). Pacientams vaikams, jei dozė yra mažesnė nei 250 mg, galima naudoti atitinkamą kiekį natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo, kad

būtų gauta galutinė Thiotepa Riemser koncentracija nuo 0,5 iki 1 mg/ml. Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą
Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti lokalias reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, odą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina gausiai praplauti vandeniu (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai.
Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
Kartu vartojama vakcina nuo geltonosios karštinės bei gyvų virusų ir bakterinės vakcinos (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skiriant rekomenduojamą tiotepos dozę ir dozavimo schemą, gydymas lemia visišką mielosupresiją, kuri pasireiškia visiems pacientams. Pacientams gali išsivystyti sunki granulocitopenija, trombocitopenija, anemija arba bet koks jų derinys. Gydymo metu ir iki pacientui pasveikstant reikia dažnai tikrinti kraują, siekiant nustatyti kraujo kūnelių skaičių, įskaitant diferencinį baltųjų kraujo kūnelių skaičių ir trombocitų skaičių. Atsižvelgiant į medicinines indikacijas, reikia naudoti trombocitų ir raudonųjų kraujo kūnelių palaikymo priemones ir augimo faktorius, kaip antai granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF). Gydymo tiotepa metu ir ne mažiau kaip 30 dienų po transplantacijos rekomenduojama kasdien tikrinti baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičių.

Reikia apsvarstyti galimybę profilaktiškai arba susirgus vartoti priešinfekcinius (antibakterinius, priešgrybelinius ir antivirusinius) vaistus, siekiant išvengti infekcijų ir jas išgydyti esant neutropenijai.

Tiotepos poveikio pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Kadangi tiotepa metabolizuojama daugiausia per kepenis, ją reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra buvęs kepenų funkcijos sutrikimas, o ypač tiems, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Gydant tokius pacientus, po transplantacijos rekomenduojama nuolat tikrinti transaminazės, šarminės fosfatazės ir bilirubino kiekį kraujo serume, kad būtų galima kuo anksčiau nustatyti toksinio poveikio kepenims požymius.

Pacientams, kuriems jau taikyta spindulinė terapija, kurios poveikis prilygsta trims chemoterapijos ciklams arba yra už juos stipresnis, arba jau atlikta progenitorinių ląstelių transplantacija, gali kilti didesnis kepenų venų okliuzinės ligos pavojus (žr. 4.8 skyrių).

Atsargiai vaistinį preparatą reikia vartoti širdies ligomis sirgusiems pacientams, ir būtina nuolat tikrinti tiotepą vartojančių pacientų širdies funkciją.

Atsargiai vaistinį preparatą reikia vartoti inkstų ligomis sirgusiems pacientams, ir reikia apsvarstyti galimybę gydymo tiotepa metu nuolat tikrinti inkstų funkciją.

Tiotepa gali paskatinti toksinį poveikį plaučiams, kuris gali pasireikšti kaip papildomas kitų citotoksinių medžiagų (busulfano, fludarabino ir ciklofosfamido) sukeliamas poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Anksčiau taikyta smegenų arba kaukolės ir stuburo spindulinė terapija gali paskatinti sunkias toksines reakcijas (pvz., encefalopatiją).

Pacientui būtina paaiškinti, kad vartojant tiotepą, žinomą žmonių kancerogeną, kyla didesnė antrinių piktybinių navikų rizika.

Tiotepos nerekomenduojama vartoti kartu su gyvomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus vakcinas nuo geltonosios karštinės), fenitoinu ir fosfenitoinu (žr. 4.5 skyrių).

Tiotepos ir ciklofosfamido negalima vartoti tuo pačiu metu, jeigu abu vaistiniai preparatai vartojami tos pačios paciento parengimo transplantacijai procedūros metu. Thiotepa Riemser turi būti lašinamas užbaigus ciklofosfamido infuziją (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant tiotepą ir CYP2B6 arba CYP3A4 inhibitorius, reikia atidžiai stebėti pacientų klinikinius rodiklius (žr. 4.5 skyrių).

Kaip ir dauguma alkilinančių medžiagų, tiotepa gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradedant gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užsišaldyti spermos, o gydymo laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos jiems negalima susilaukti vaikų (žr. 4.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinė sąveika su tiotepa
Gyvų virusų ir bakterinių vakcinų negalima skirti pacientui, kuriam taikomas gydymas imunitetą slopinančia chemoterapine medžiaga, o nuo terapijos pabaigos iki vakcinacijos turi praeiti ne mažiau kaip trys mėnesiai.

Atrodo, kad tiotepą metabolizuoja CYP2B6 ir CYP3A4 fermentai. Tiotepa vartojant kartu su CYP2B6 fermentų inhibitoriais (pvz., klopidogreliu ir tiklopidinu) ar CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., azolo grupės priešgrybeliniais vaistais, makrolidais, kaip antai, eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu ir proteazės inhibitoriais), gali padidėti tiotepos koncentracija kraujo plazmoje ir gali sumažėti aktyviojo metabolito tepos (trietileno fosforamido, TEPA) koncentracija. Kartu su tiotepa vartojant citochromo P450 induktorius (kaip antai rifampiciną, karbamazepiną, fenobarbitalį), gali padidėti tiotepos metabolizmas, dėl to gali padidėti aktyviojo metabolito koncentracija kraujo plazmoje. Todėl pacientams kartu vartojant tiotepą ir šiuos vaistinius preparatus, reikia atidžiai stebėti jų klinikinius rodiklius.

Tiotepa yra silpnas CYP2B6 inhibitorius ir todėl ji gali padidinti CYP2B6 metabolizuojamų medžiagų, kaip antai ifosfamido, tamoksifeno, bupropiono, efavirenzo ir ciklofosfamido koncentraciją kraujo plazmoje. CYP2B6 katalizuoja ciklofosfamido metabolinį virsmą į jo aktyviąją formą 4-hidroksiciklofosfamidą (4-OHCP), o kartu su juo vartojant tiotepą, gali sumažėti aktyviojo 4-OHCP koncentracija. Todėl pacientams kartu vartojant tiotepą ir šiuos vaistinius preparatus, reikia stebėti jų klinikinius rodiklius.

Kartu su tiotepa negalima vartoti
Vakcinos nuo geltonosios karštinės, nes kyla mirtinos, vakcinos sukeliamos, generalizuotos ligos pavojus.

Apskritai gyvų virusų ir bakterinių vakcinų negalima skirti pacientui, kuriam taikomas gydymas imunitetą slopinančia chemoterapine medžiaga, o nuo terapijos pabaigos iki vakcinacijos turi praeiti ne mažiau kaip trys mėnesiai.

Kartu su tiotepa nerekomenduojama vartoti
Gyvos susilpnintos vakcinos (išskyrus vakciną nuo geltonosios karštinės), nes kyla sisteminės ligos, kuri gali būti mirtina, pavojus. Tiriamiesiems, kurių imuninė sistema susilpnėjusi dėl jų pagrindinės ligos, šis pavojus yra dar didesnis.

Esant galimybei, vietoj gyvos susilpnintos vakcinos reikia vartoti vakciną su inaktyvintais virusais (nuo poliomielito).

Negalima vartoti fenitoino, nes kyla traukulių sustiprėjimo, kurį lemia citotoksinio vaistinio preparato mažinama fenitoino absorbcija virškinimo sistemoje, pavojus arba citotoksinio vaistinio preparato

toksinio poveikio sustiprėjimo ir veiksmingumo mažėjimo dėl fenitoino pagreitinto metabolizmo kepenyse pavojus.

Reikia atsižvelgti į kartu vartojamos tiotepos poveikį
Ciklosporinas, takrolimuzas: ypač stiprus imuniteto slopinimas ir limfocitų proliferacijos pavojus.

Alkilinančios chemoterapinės medžiagos, įskaitant tiotepą, slopina pseudocholinesterazės gamybą kraujo plazmoje 35 %-70 %. Sukcinilcholino veikimas gali pailgėti 5-15 minučių.

Tiotepos ir ciklofosfamido negalima vartoti tuo pačiu metu, jeigu abu vaistiniai preparatai vartojami tos pačios paciento parengimo transplantacijai procedūros metu. Thiotepa Riemser turi būti lašinamas užbaigus ciklofosfamido infuziją.

Kartu vartojant tiotepą ir kitas mielosupresines arba mielotoksines medžiagas (t. y. ciklofosfamidą, melfalaną, busulfaną, fludarabiną, treosulfaną), dėl iš dalies sutampančių šių vaistinių preparatų toksinio poveikio savybių gali kilti nepageidaujamų hematologinių reakcijų pavojus.

Visiems citotoksiniams vaistiniams preparatams būdinga sąveika
Dėl piktybinių navikų pacientams padidėja trombų susidarymo pavojus, todėl dažnai jie vartoja krešėjimą mažinančius vaistus. Kadangi sergant vėžiu pavienių pacientų būklė krešėjimo požiūriu labai skiriasi, dėl galimos geriamųjų krešėjimą mažinančių vaistų (jeigu nusprendžiama pacientą gydyti geriamaisiais krešėjimą mažinančiais vaistais) ir priešvėžinių chemoterapinių vaistinių preparatų sąveikos reikia dažniau tikrinti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio*, INR).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija
Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu, o prieš pradedant gydymą reikia atlikti nėštumo testą. Gydymo laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos pacientams vyrams negalima susilaukti vaikų (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas
Duomenų apie tiotepos vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų duomenys parodė, kad tiotepa, kaip ir dauguma alkilinančių medžiagų, sukelia embriono ir vaisiaus žūtį ir teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Todėl tiotepos negalima vartoti nėštumo metu.

Žindymas
Nežinoma, ar tiotepa/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Dėl tiotepos farmakologinių savybių ir jos galimo toksinio poveikio žindomiems naujagimiams/kūdikiams gydymo tiotepa metu žindyti naujagimio/kūdikio negalima.

Vaisingumas
Kaip ir dauguma alkilinančių medžiagų, tiotepa gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui.
Prieš pradedant gydymą, pacientams vyrams rekomenduojama užsišaldyti spermos (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Thiotepa Riemser gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai. Tam tikros nepageidaujamos tiotepos sukeliamos reakcijos, kaip antai galvos svaigimas, galvos skausmas ir neryškus matymas, gali paveikti šias funkcijas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tiotepos saugumas ištirtas peržiūrėjus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos informacija pateikiama viešai paskelbtuose klinikinių tyrimų duomenyse. Atliekant šiuos tyrimus, tiotepos buvo skirta 6 588 suaugusiems pacientams ir 902 vaikams, siekiant juos parengti hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantacijai.

Sunkus toksinis poveikis kraujo, kepenų ir kvėpavimo sistemoms buvo laikomas numatytomis paciento parengimo kaulų čiulpų transplantacijai režimo ir transplantacijos proceso pasekmėmis. Į jų sąrašą įeina infekcija ir transplantato atmetimo reakcija (TAR), kurios (nors ir nebuvo tiesiogiai susijusios) buvo pagrindinės ligų ir mirčių priežastys, ypač atlikus alogeninę HPLT. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo dažniausiai pranešama, atliekant skirtingas paciento parengimo transplantacijai procedūras naudojant tiotepą, yra infekcijos, citopenija, ūminė TAR ir lėtinė TAR, virškinimo trakto sutrikimai, hemoraginis cistitas ir gleivinės uždegimas.

Leukoencefalopatija
Po gydymo tiotepa buvo stebimi suaugusių pacientų ir vaikų, kuriems anksčiau kelis kartus buvo taikyta chemoterapija, įskaitant metotreksatą, ir radioterapija, leukoencefalopatijos atvejai. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Suaugusieji

Nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos bent galimai susijusiomis su paciento parengimo transplantacijai procedūra naudojant tiotepą ir apie kurias gydant suaugusius pacientus pranešta daugiau kaip vieną kartą, išvardytos toliau pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Padidėjęs imlumas infekcijoms Sepsis		Toksinio šoko sindromas	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Su gydymu susiję antriniai piktybiniai navikai		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija Trombocitopenija Febrilinė neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija			

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Ūminė transplantato atmetimo reakcija Lėtinė transplantato atmetimo reakcija	Padidėjęs jautrumas		
Endokrininiai sutrikimai		Hipopituitarizmas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija Sumažėjęs apetitas Hiperglikemija			
Psichikos sutrikimai	Sutrikusi psichinė būsena Psichinės būsenos pasikeitimas	Nerimas	Kliedesys Nervingumas Haliucinacijos Ažitacija	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas Galvos skausmas Neryškus matymas Encefalopatija Traukuliai Parestezija	Galvos smegenų aneurizma Ekstrapiramidinis sutrikimas Kognityvinis sutrikimas Kraujo išsiliejimas į smegenis		Leukoencefalo-patija
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas	Katarakta		
Ausų ir labirintų sutrikimai	Sutrikusi klausa Ototoksiškumas Spengimas ausyse			
Širdies sutrikimai	Aritmija	Tachikardija Širdies funkcijos nepakankamumas	Kardiomiopatija Miokarditas	
Kraujagyslių sutrikimai	Limfoedema Hipertenzija	Hemoragija Embolija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Idiopatinės pneumonijos sindromas Kraujavimas iš nosies	Plaučių edema Kosulys Pneumonitas	Hipoksija	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Stomatitas Ezofagitas Vėmimas Viduriavimas Dispepsija Pilvo skausmas Enteritas Kolitas	Vidurių užkietėjimas Skrandžio arba žarnyno perforacija Žarnų nepraeinamumas	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų venų okliuzinė liga Hepatomegalija Gelta			

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Niežėjimas Alopecija	Eritema	Pigmentacijos sutrikimas Eritroderminė psoriazė	Sunkios toksinės odos reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejus
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Mialgija Artralgija			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Hemoraginis cistitas	Dizurija Oligurija Inkstų funkcijos nepakankamumas Cistitas Hematurija		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Azoospermija Amenorėja Makšties hemoragija	Menopauzės simptomai Moterų nevaisingumas Vyrų nevaisingumas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija Astenija Drebulys Generalizuota edema Uždegimas injekcijos vietoje Skausmas injekcijos vietoje Gleivinės uždegimas	Kelių organų funkcijos nepakankamumas Skausmas		
Tyrimai	Padidėjęs kūno svoris Padidėjęs bilirubino kiekis Padidėjęs transaminazės kiekis Padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje Padidėjęs gamagliutamil-transferazės kiekis Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis		

Vaikų populiacija

Nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos bent galimai susijusiomis su paciento parengimo transplantacijai procedūra vartojant tiotepą ir apie kurias gydant vaikus pranešta daugiau kaip vieną kartą, išvardytos toliau pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	**Labai dažnas**	**Dažnas**	**Dažnis nežinomas**
Infekcijos ir infestacijos	Padidėjęs imlumas infekcijoms Sepsis	Trombocitopeninė purpura	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Su gydymu susiję antriniai piktybiniai navikai	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija Febrilinė neutropenija Anemija Pancitopenija Granulocitopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai	Ūminė transplantato atmetimo reakcija Lėtinė transplantato atmetimo reakcija		
Endokrininiai sutrikimai	Hipopituitarizmas Hipogenitalizmas Hipotirozė		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija Hiperglikemija		
Psichikos sutrikimai	Psichinės būsenos pasikeitimas	Psichinis sutrikimas dėl bendros sveikatos būklės	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Encefalopatija Traukuliai Kraujo išsiliejimas į smegenis Sutrikusi atmintis Parezė	Ataksija	Leukoencefalo-patija
Ausų ir labirintų sutrikimai	Sutrikusi klausa		
Širdies sutrikimai	Širdies sustojimas	Širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos nepakankamumas Širdies funkcijos nepakankamumas	
Kraujagyslių sutrikimai	Hemoragija	Hipertenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Pneumonitas	Idiopatinės pneumonijos sindromas Plaučių hemoragija Plaučių edema Epistaksė Hipoksija Kvėpavimo sustojimas	Plaučių arterinė hipertenzija

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Stomatitas Vėmimas Viduriavimas Pilvo skausmas	Enteritas Žarnų nepraeinamumas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų venų okliuzinė liga	Kepenų funkcijos nepakankamumas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Eritema Pleiskanojimas Pigmentacijos sutrikimas		Sunkios toksinės odos reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejus
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Sulėtėjęs augimas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Šlapimo pūslės sutrikimai	Inkstų funkcijos nepakankamumas Hemoraginis cistitas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija Gleivinės uždegimas Skausmas Kelių organų funkcijos nepakankamumas		
Tyrimai	Padidėjęs bilirubino kiekis Padidėjęs transaminazės kiekis Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis	Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje Elektrolitų koncentracija kraujyje neatitinka normos Padidėjęs protrombino laiko santykis	

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Tiotepos perdozavimo atvejų nenustatyta. Svarbiausios galimos perdozavimo sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra mieloabliacija ir pancitopenija.
Tiotepos priešnuodis nežinomas.

Atsižvelgiant į medicinines indikacijas, reikia atidžiai stebėti pacientų kraujo rodiklius ir imtis stiprių palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai, alkilinamieji preparatai, ATC kodas – L01AC01.

Veikimo mechanizmas
Tiotepa yra polifunkcinė citotoksinė medžiaga, cheminėmis ir farmakologinėmis charakteristikomis susijusi su azoto garstyčiomis. Manoma, jog tiotepa veikia radiomimetiškai, išskirdama etileno iminų radikalus, kurie, kaip ir taikant spindulinę terapiją, suardo DNR jungtis, pvz., alkilinant atomo N-7 guaniną, suardant purinų bazių ir cukraus jungtis ir išlaisvinant alkilintą guaniną.

Klinikinis saugumas ir veiksmingumas
Paciento parengimo transplantacijai procedūros metu turi būti sumažinamas ląstelių skaičius, o idealiu atveju sunaikinama liga. Tiotepos sukeliama mieloabliacija yra jos dozę ribojantis toksinis poveikis, todėl atliekant autologinę HPLT, tiotepos dozę galima reikšmingai padidinti. Atliekant alogeninę HPLT, paciento parengimo transplantacijai procedūra reikia pakankamai nuslopinti imunitetą ir užtikrinti pakankamą mieloabliacinį poveikį, kad būtų išvengta transplantato atmetimo reakcijos. Dėl stiprių mieloabliacinių charakteristikų tiotepa didina transplantato gavėjo imunitetą slopinantį poveikį ir mieloabliaciją, taip stiprindama transplantato prigijimą; tai kompensuoja prarastą su TAR susijusį limfocitų naikinamąjį poveikį navikinėms ląstelėms. Iš visų alkilinančių medžiagų tiotepa labiausiai slopina navikinių ląstelių augimą *in vitro*, esant mažiausiam vaistinio preparato koncentracijos padidėjimui. Kadangi, nepaisant dozės padidinimo virš mielotoksinio lygio, tiotepa nesukelia ekstrameduliariai toksinio poveikio, kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ji jau kelis dešimtmečius naudojama prieš autologinę ir alogeninę HPLT.
Apibendrinami tiotepos veiksmingumą patvirtinantys viešai paskelbtų klinikinių tyrimų rezultatai:

AUTOLOGINĖ HPLT
Hematologinės ligos
Transplantato prigijimas: įrodyta, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą daro mieloabliacinį poveikį.
Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus (ILN): po penkerių metų pranešta apie maždaug 43 % išgyvenusių ligai neatsinaujinus pacientų, ir tai patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po autologinės HPLT yra veiksmingos hematologinėmis ligomis sergančių pacientų gydymo strategijos.
Recidyvas: visų paciento parengimo transplantacijai procedūrų naudojant tiotepą atveju recidyvo rodikliai, praėjus daugiau kaip 1 metams, buvo 60 % ir mažesni, o gydytojų nuomone, tai yra veiksmingumą patvirtinanti riba. Kai kurių vertintų paciento parengimo transplantacijai procedūrų atveju apie mažesnius nei 60 % recidyvo rodiklius pranešta praėjus ir 5 metams.
Bendras išgyvenamumas (BI): BI rodiklis svyravo nuo 29 % iki 87 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 22 iki 63 mėnesių.
Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir *su transplantatu susijęs mirtingumas* (*TSM*): RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 2,5 % iki 29 %. Praėjus 1 metams, TSM rodikliai svyravo nuo 0 % iki 21 %, ir tai patvirtina paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą saugumą prieš autologinę HPLT hematologinėmis ligomis sergantiems suaugusiems pacientams.
Solidiniai navikai
Transplantato prigijimas: įrodyta, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą daro mieloabliacinį poveikį.
Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus (ILN): procentiniai dydžiai, apie kuriuos pranešta per ilgesnius nei 1 metų tolesnio stebėjimo laikotarpius, patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po autologinės HPLT yra veiksmingos pacientų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, gydymo alternatyvos.
Recidyvas: visų paciento parengimo transplantacijai procedūrų naudojant tiotepą atveju recidyvo rodikliai, praėjus daugiau kaip 1 metams, buvo mažesni nei 60 %, o gydytojų nuomone, tai yra veiksmingumą patvirtinanti riba. Kai kuriais atvejais recidyvo rodikliai, apie kuriuos pranešta po 5 ir po 6 metų, buvo 35 % ir 45 %.

Bendras išgyvenamumas (BI): BI rodiklis svyravo nuo 30 % iki 87 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 11,7 iki 87 mėnesių.
Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir s*u transplantatu susijęs mirtingumas (TSM)*: RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 0 % iki 2 %. TRM rodikliai svyravo nuo 0 % iki 7,4 %, ir tai patvirtina suaugusių pacientų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, parengimo autologinei HPLT procedūros naudojant tiotepą saugumą.

ALOGENINĖ HPLT
Hematologinės ligos
Transplantato prigijimas: transplantatas (92 %-100 %) prigijo visų parengimo transplantacijai procedūrų, apie kurias pranešta, atveju, ir nuspręsta, kad tai įvyko numatytu laiku. Todėl galima padaryti išvadą, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą daro mieloabliacinį poveikį.
TAR (transplantato atmetimo reakcija): visos paciento parengimo kaulų čiulpų transplantacijai procedūros, kurios buvo vertinamos, užtikrino nedidelį III-IV laipsnio ūminės TAR atvejų skaičių (nuo 4 % iki 24 %).
Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus (ILN): procentiniai dydžiai, apie kuriuos pranešta per nuo daugiau kaip 1 iki 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpį, patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po alogeninės HPLT yra veiksmingos hematologinėmis ligomis sergančių pacientų gydymo alternatyvos.
Recidyvas: Visų parengimo transplantacijai procedūrų naudojant tiotepą atveju recidyvo rodikliai, apie kuriuos pranešta praėjus daugiau kaip 1 metams buvo mažesni nei 40 % (gydytojų nuomone, tai yra veiksmingumą patvirtinanti riba). Kai kuriais atvejais apie mažesnius nei 40 % recidyvo rodiklius pranešta praėjus ir 5 bei 10 metų.
Bendras išgyvenamumas (BI): BI rodiklis svyravo nuo 31 % iki 81 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 7,3 iki 120 mėnesių.
Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir *su transplantatu susijęs mirtingumas* (*TSM)*: nedideli rodikliai, apie kuriuos pranešta, patvirtina hematologinėmis ligomis sergančių suaugusių pacientų parengimo alogeninei HPLT naudojant tiotepą saugumą.

Vaikų populiacija

AUTOLOGINĖ HPLT
Solidiniai navikai
Transplantato prigijimas: transplantatas prigijo visų paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą atveju.
Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus (ILN): atliekant tyrimus, apie kuriuos pateikta informacija, per 36-57 mėnesių tolesnio stebėjimo laikotarpį ILN rodiklis svyravo nuo 46 % iki 70 %. Atsižvelgiant į tai, kad visi pacientai buvo gydomi, nes jiems diagnozuoti didelį pavojų keliantys solidiniai navikai, ILN rezultatai patvirtina, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po autologinės HPLT yra veiksmingos vaikų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, gydymo strategijos.
Recidyvas: visų paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą atveju, praėjus 12-57 mėnesių, recidyvo rodikliai svyravo nuo 33 iki 57 %. Atsižvelgiant į tai, kad visiems pacientams buvo diagnozuotas solidinių navikų recidyvas arba numatyta prasta prognozė, šie rodikliai patvirtina paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą veiksmingumą.
Bendras išgyvenamumas (BI): BI rodiklis svyravo nuo 17 % iki 84 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 12,3 iki 99,6 mėnesių.
Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir *su transplantatu susijęs mirtingumas* (*TSM)*: RSM rodikliai, apie kurias pranešta, svyravo nuo 0 % iki 26,7 %. TSM rodikliai svyravo nuo 0 % iki 18 %, ir tai patvirtina vaikų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, parengimo autologinei HPLT procedūrų naudojant tiotepą saugumą.

ALOGENINĖ HPLT
Hematologinės ligos
Transplantato prigijimas: transplantatas (96 %-100 %) prigijo visų paciento parengimo transplantacijai režimų, kurie buvo vertinami, atveju. Kraujas atstatytas per numatytą laiką.
Išgyvenamumas ligai neatsinaujinus (ILN): procentiniai dydžiai, apie kuriuos pranešta per daugiau

kaip 1 metų stebėjimo laikotarpį, buvo 40 %-75 %. ILN rezultatai patvirtinta, kad paciento parengimo transplantacijai procedūros naudojant tiotepą po alogeninės HPLT yra veiksmingos hematologinėmis ligomis sergančių vaikų gydymo strategijos.
Recidyvas: visų paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą atveju recidyvo rodiklis svyravo nuo 15 % iki 44 %. Šie duomenys patvirtina paciento parengimo transplantacijai režimų naudojant tiotepą veiksmingumą gydant visas hematologines ligas.
Bendras išgyvenamumas (BI): BI rodiklis svyravo nuo 50 % iki 100 %, kai pacientų tolesnis stebėjimas tęsėsi nuo 9,4 iki 121 mėnesių.
Su režimu susijęs mirtingumas (RSM) ir *su transplantatu susijęs mirtingumas* (*TSM)*: RSM rodikliai, apie kuriuos pranešta, svyravo nuo 0 % iki 2,5 %. TSM rodikliai svyravo nuo 0 % iki 30 %, ir tai patvirtina hematologinėmis ligomis sergančių vaikų parengimo alogeninei HPLT procedūros naudojant tiotepą saugumą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija
Tiotepa nepatikimai absorbuojama virškinimo trakte: dėl nestabilumo rūgštyje tiotepos neskiriama vartoti per burną.

Pasiskirstymas
Tiotepa smarkiai jungiasi su lipidais. Vaistinį preparatą suleidus į veną, veikliosios medžiagos koncentracija kraujo plazmoje atitinka dviejų kamerų modelį su greito pasiskirstymo faze. Tiotepos pasiskirstymo tūris yra didelis ir yra informacijos, kad jis svyruoja nuo 40,8 l/m^2 iki 75 l/m^2, o tai rodo, kad ji pasiskirto po visą organizmo vandenį. Atrodo, kad tariamasis tiotepos pasiskirstymo tūris nepriklauso nuo skiriamos dozės. Prie baltymų kraujo plazmoje neprisijungusi frakcija yra 70-90 %; pateikiama informacijos apie nereikšmingą tiotepos jungimąsi su gamaglobulinu ir minimalų jungimąsi su albuminu (10-30 %).
Vaistinį preparatą suleidus į veną, vaistinio preparato kiekis smegenų skystyje beveik prilygsta jo koncentracijai kraujo plazmoje, vidutinis vaistinio preparato koncentracijos smegenų skystyje ir kraujo plazmoje ploto po kreive (AUC) santykis yra 0,93. Pirmojo aktyviojo tiotepos metabolito, apie kurį pranešta, tepos koncentracija smegenų skystyje ir kraujo plazmoje viršija pirminio junginio koncentraciją.

Biotransformacija
Tiotepa greitai ir aktyviai metabolizuojama kepenyse, o metabolitus būtų galima aptikti šlapime per 1 valandą nuo infuzijos. Vaistinio preparato metabolitai yra aktyvios alkilinančios medžiagos, tačiau kokį vaidmenį jie atlieka vaistiniu preparatu tiotepa naikinant naviką dar neišaiškinta. Dėl citochromo P450 CYP2B ir CYP3A grupių izofermentų įvyksta tiotepos oksidacinė desulfurizacija ir ji pavirsta į pagrindinį aktyvųjį metabolitą tepą (trietileno fosforamidą). Bendras išskirtų tiotepos ir jos nustatytų metabolitų kiekis sudaro 54-100 % bendro alkilinančio poveikio, o tai reiškia, kad yra ir kitų alkilinančių metabolitų. Glutationo (GSH) konjugatams virstant į N-acetilcisteino konjugatus, susidaro GSH, cisteinilglicinas ir cisteino konjugatai. Šių metabolitų šlapime nerandama, o jeigu šie metabolitai susidaro, jie tikriausiai išsiskiria su tulžimi arba kaip tarpiniai metabolitai greitai pavirsta į tiotepos merkapturatą.

Eliminacija
Tiotepos bendras klirensas svyravo nuo 11,4 iki 23,2 l/h/m^2. Eliminacijos pusperiodis svyravo nuo 1,5 iki 4,1 valandos. Visi nustatyti metabolitai tepa, monochlorotepa ir tiotepos merkapturatas išsiskiria su šlapimu. Tiotepos ir tepos išsiskyrimas su šlapimu beveik baigiasi praėjus 6 ir 8 valandoms. Vidutiniškai į šlapimą patenka 0,5 % nepakitusio vaistinio preparato ir monochlorotepos ir 11 % tepos ir tiotepos merkapturato.

Tiesinis / netiesinis pobūdis
Akivaizdžių metabolitų klirenso mechanizmų saturacijos skiriant dideles tiotepos dozes įrodymų nėra.

Specialios populiacijos

Vaikų populiacija
Atrodo, kad didelėmis dozėmis vaikams nuo 2 iki 12 metų skiriamos tiotepos farmakokinetinės savybės nesiskiria nuo tų, apie kurias pranešta vaikams vartojant 75 mg/m^2 dozes arba panašias preparato dozes vartojant suaugusiesiems.

Inkstų funkcija sutrikusi
Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis tiotepos eliminacijai neįvertintas.

Kepenų funkcija sutrikusi
Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis tiotepos metabolizmui ir eliminacijai neįvertintas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų ūminio toksinio poveikio ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimų neatlikta.
Tyrimai parodė, kad tiotepa genotoksiškai *in vitro* ir *in vivo* bei kancerogeniškai veikia peles ir žiurkes.
Tyrimai parodė, jog tiotepa kenkia pelių patinėlių vaisingumui ir spermatogenezei bei pelių patelių kiaušidžių funkcijai. Nustatyta, kad tiotepa daro teratogeninį poveikį pelėms ir žiurkėms ir sukelia triušių vaisių žūtį. Šis poveikis nustatytas, paskyrus mažesnes nei žmonių vartojamas vaistinio preparato dozes.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Nėra.

6.2 Nesuderinamumas

Thiotepa Riemser nestabilus rūgštinėje terpėje.
Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui: 18 mėnesių

Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui: 24 mėnesių

Paruoštas tirpalas
Nustatyta, kad ištirpinus miltelius, cheminis ir fizinis vaistinio preparato stabilumas, jį laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka 8 valandas.

Praskiestas tirpalas
Nustatyta, kad praskiedus, cheminis ir fizinis vaistinio preparato stabilumas, jį laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka 24 valandas, o laikant 25 °C temperatūroje – 4 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą vaistinį preparatą reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už jo saugojimo laiką ir sąlygas iki suvartojimo atsakingas jį vartojantis asmuo ir jeigu vaistinis preparatas buvo praskiestas, esant kontroliuojamo ir patikrinto sterilumo sąlygoms, vaistinio preparato laikymo laikas paprastai negali viršyti pirmiau minėtose sąlygose nurodyto laiko.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
I tipo skaidraus stiklo flakonas su bromobutilo kamščiu, kuriame yra 15 mg tiotepos.

Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
I tipo skaidraus stiklo flakonas su bromobutilo kamščiu, kuriame yra 100 mg tiotepos.

Vienoje pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Thiotepa Riemser ruošimas
Ruošiant Thiotepa Riemser būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų ruošimo ir tvarkymo tvarkos. Visos perkėlimo procedūros atliekamos griežtai laikantis sterilumo sąlygų, geriausia naudojant apsauginį vertikalų laminarinio tekėjimo gaubtuvą.
Taip pat, kaip ir ruošiant kitus citotoksinius junginius, Thiotepa Riemser tirpalus reikia tvarkyti ir ruošti atsargiai, siekiant išvengti atsitiktinio sąlyčio su oda arba gleivinėmis. Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti vietines reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina kruopščiai praplauti vandeniu.

Ruošimas

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser miltelius reikia ištirpinti 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens.
Naudodami švirkštą su adata, steriliomis sąlygomis įtraukite 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens.

Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser miltelius reikia ištirpinti 10 ml sterilaus injekcinio vandens.
Naudodami švirkštą su adata, steriliomis sąlygomis įtraukite 10 ml sterilaus injekcinio vandens.

Per guminį kamštį sušvirkškite švirkšto turinį į flakoną.
Ištraukite švirkštą su adata ir kelis kartus apversdami flakoną, jį suplakite.
Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus be kietųjų dalelių. Paruošti tirpalai gali opalescuoti, tačiau tokius tirpalus vartoti leidžiama.

Tolesnis skiedimas infuzijos maišelyje
Paruoštas tirpalas yra hipotoninis ir prieš vartojant jį būtina dar labiau praskiesti 500 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo (1 000 ml, jei dozė yra didesnė nei 500 mg) arba atitinkamu kiekiu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo, kad būtų gauta galutinė Thiotepa Riemser koncentracija nuo 0,5 iki 1 mg/ml.

Vartojimas
Prieš lašinant, Thiotepa Riemser infuzinį tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nėra kietųjų dalelių. Tirpalus, kuriuose yra nuosėdų, reikia išmesti.
Prieš darant kiekvieną infuziją ir po jos į veną įstatytą kateterio vamzdelį reikia praplauti maždaug 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.
Infuzinį tirpalą pacientams būtina lašinti naudojant infuzijos rinkinį, kuriame yra vamzdelis su 0,2 µm filtru. Filtravimas nekeičia tirpalo savybių.

Atliekų tvarkymas
Thiotepa Riemser galima vartoti tik vieną kartą.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. kovo 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGAI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintoju, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai*;*
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
tiotepa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 15 mg tiotepos. Ištirpius miltelius 1,5 ml injekcinio vandens, kiekviename mililitre yra 10 mg tiotepos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruošus ir praskiedus leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Šaldytuve laikomą paruoštą vaistą reikia suvartoti per 8 valandas.
Šaldytuve laikomą praskiestą vaistą reikia suvartoti per 24 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1536/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai koncentratui
tiotepa
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Citotoksiškas

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

15 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
tiotepa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 100 mg tiotepos. Ištirpius miltelius 10 ml injekcinio vandens, kiekviename mililitre yra 10 mg tiotepos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruošus ir praskiedus leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Šaldytuve laikomą paruoštą vaistą reikia suvartoti per 8 valandas.
Šaldytuve laikomą praskiestą vaistą reikia suvartoti per 24 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1536/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Thiotepa Riemser 100 mg milteliai koncentratui
tiotepa
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Citotoksiškas

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

tiotepa

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Thiotepa Riemser ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Thiotepa Riemser
3. Kaip vartoti Thiotepa Riemser
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Thiotepa Riemser
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Thiotepa Riemser ir kam jis vartojamas

Thiotepa Riemser sudėtyje yra veikliosios medžiagos tiotepos, kuri priskiriama prie vaistų, kurios vadinamos alkilinančiomis medžiagomis, grupės.

Thiotepa Riemser vartojamas pacientams kaulų čiulpų transplantacijai parengti. Vaistas veikia naikindamas kaulų čiulpų ląsteles. Tai suteikia galimybę transplantuoti naujas kaulų čiulpų ląsteles (hematopoetines progenitorines ląsteles), kurios savo ruožtu suteikia galimybę organizmui gaminti sveikas kraujo ląsteles.
Thiotepa Riemser galima vartoti suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser vartoti negalima
- jeigu yra alergija tiotepai,
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galėjote pastoti,
- jeigu žindote kūdikį,
- jeigu suleista vakcina nuo geltonosios karštinės bei gyvų virusų ir bakterinės vakcinos.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasakykite gydytojui, jeigu:
- jūsų kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi,
- jūsų širdies arba plaučių funkcija sutrikusi,
- jums pasireiškia priepuoliai (epilepsija) arba jie pasireikšdavo praeityje (jei buvo gydoma fenitoinu ar fosfenitoinu).

Kadangi Thiotepa Riemser naikina kaulų čiulpų ląsteles, atsakingas už kraujo ląstelių gamybą, gydymo laikotarpiu reguliariai bus atliekami tyrimai siekiant nustatyti kraujo ląstelių skaičių.

Siekiant išvengti infekcijų ir jas gydyti, Jums reikės vartoti priešinfekcinius vaistus.

Ateityje Thiotepa Riemser ateityje gali sukelti kitos rūšies vėžį. Gydytojas aptars šį pavojų su jumis.

Kiti vaistai ir Thiotepa Riemser
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas
Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai pasakykite gydytojui prieš vartojant Thiotepa Riemser. Thiotepa Riemser negalima vartoti nėštumo metu.

Gydymo metu Thiotepa Riemser vartojantys vyrai ir moterys turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus. Gydymo laikotarpiu ir vienerius metus nuo gydymo pabaigos vyrams negalima susilaukti vaikų.

Nežinoma, ar šis vaistinis preparatas išsiskiria į motinos pieną. Gydymo Thiotepa Riemser metu moterims negalima žindyti kūdikio.

Thiotepa Riemser gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Prieš pradedant gydymą, pacientai vyrai turi pasitarti dėl spermos konservavimo galimybių.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Tam tikras tiotepos sukeliamas šalutinis poveikis, kaip antai galvos svaigimas, galvos skausmas ir neryškus matymas, gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pastebėjus tokį šalutinį poveikį, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

3. Kaip vartoti Thiotepa Riemser

Gydytojas apskaičiuos dozę pagal jūsų kūno paviršiaus plotą arba svorį ir ligą.

Kaip Thiotepa Riemser vartojamas
Vieną flakoną praskiesto Thiotepa Riemser į veną intraveninės infuzijos būdu sulašina kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Viena infuzija bus skiriama 2-4 valandas.

Vartojimo dažnis
Infuzija bus jums skiriama kas 12 arba 24 valandas. Gydymas gali trukti iki 5 dienų. Vartojimo dažnis ir gydymo trukmė priklauso nuo jūsų ligos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Thiotepa Riemser, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis, kurį gali sukelti gydymas Thiotepa Riemser arba transplantacijos procedūra, yra:
- kraujo apykaitoje esančių kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (numatytas vaisto, skirto parengti jūsų organizmą transplantato infuzijai, poveikis);
- infekcija;
- kepenų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų venų užsikimšimą;
- transplantatas „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija);
- kvėpavimo komplikacijos.

Gydytojas nuolat tikrins kraujo kūnelių skaičių jūsų kraujyje ir kepenų fermentų kiekį, kad galėtų nustatyti ir pašalinti šiuos reiškinius.

Kitas Thiotepa Riemser sukeliamas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti tam tikru dažniu, išvardytas toliau:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 vartotojų)
- padidėjęs imlumas infekcijai
- uždegiminė viso organizmo būklė (sepsis)
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija)
- transplantuotos ląstelės „puola“ jūsų organizmą (transplantato atmetimo reakcija)
- galvos svaigimas, galvos skausmas, neryškus matymas
- nekontroliuojamas kūno drebėjimas (traukuliai)
- dygsėjimo, dilgčiojimo ar tirpulio pojūtis (parestezija)
- dalinis judėjimo galios praradimas
- širdies sustojimas
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas
- burnos gleivinės uždegimas (mukozitas)
- sudirgęs skrandis, stemplė, žarnynas
- gaubtinės žarnos uždegimas
- anoreksija, sumažėjęs apetitas
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- odos išbėrimas, niežėjimas, pleiskanojimas
- odos pigmentacijos sutrikimas (nepainioti su gelta – žr. toliau)
- raudonis (eritema)
- plaukų slinkimas
- nugaros ir pilvo skausmas, skausmas
- raumenų ir sąnarių skausmas
- širdies elektrinių širdies impulsų nukrypimas nuo normos (aritmija)
- plaučių audinio uždegimas
- padidėjusios kepenys
- pakitusi organų funkcija
- kepenų venos užsikimšimas (venų okliuzinė liga, VOL)
- pageltusi oda ir akys (gelta)
- sutrikusi klausa
- limfos tekėjimo obstrukcija
- padidėjęs kraujo spaudimas
- padidėjęs kepenų, inkstų ir virškinimo fermentų kiekis
- elektrolitų koncentracijos kraujyje nukrypimas nuo normos
- kūno svorio padidėjimas
- karščiavimas, bendras silpnumas, drebulys
- kraujavimas (hemoragija)
- kraujavimas iš nosies
- viso kūno tinimas dėl skysčių kaupimosi (edema)
- skausmas arba uždegimas injekcijos vietoje
- akių infekcija (konjunktyvitas)
- sumažėjęs spermatozoidų skaičius
- kraujavimas iš makšties
- menstruacijų nebuvimas (amenorėja)
- sutrikusi atmintis
- sulėtėjęs kūno svorio ir ūgio augimas
- sutrikusi šlapimo pūslės funkcija
- sumažėjusi testosterono gamyba
- nepakankama skydliaukės hormono gamyba
- nepakankamas hipofizės aktyvumas
- sutrikusi psichinė būklė

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 vartotojų)
- nerimas, sumišimas
- neįprastas vienos iš galvos smegenų arterijos išsipūtimas (galvos smegenų aneurizma)
- padidėjęs kreatinino kiekis
- alerginės reakcijos
- kraujagyslės okliuzija (embolija)

- širdies ritmo sutrikimas
- širdies funkcijos nepakankamumas
- širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos nepakankamumas
- deguonies trūkumas
- skysčio kaupimasis plaučiuose (plaučių edema)
- plaučių kraujavimas
- kvėpavimo sustojimas
- kraujo išsiskyrimas su šlapimu (hematurija) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas
- šlapimo pūslės uždegimas
- jaučiamas nepatogumas šlapinantis ir sumažėjęs šlapimo kiekis (dizurija ir oligurija)
- padidėjęs azoto sudedamųjų dalių kiekis šlapime
- katarakta
- kepenų funkcijos nepakankamumas
- kraujo išsiliejimas į smegenis
- kosulys
- vidurių užkietėjimas ir skrandžio funkcijos sutrikimas
- žarnų nepraeinamumas
- skrandžio perforacija
- raumenų tonuso pokyčiai
- ypač nekoordinuoti raumenų judesiai
- kraujosruvos dėl sumažėjusio trombocitų skaičiaus
- menopauzės simptomai
- vėžys (antras pirminis piktybinis navikas)
- smegenų funkcijos sutrikimas
- vyrų ir moterų nevaisingumas

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 vartotojų)
- odos uždegimas ir lupimasis sluoksniais (eritroderminė psoriazė)
- kliedesys, nervingumas, haliucinacijos, ažitacija
- skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa
- širdies raumens audinio uždegimas (miokarditas)
- širdies būklės sutrikimas (kardiomiopatija)

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
- padidėjęs kraujo spaudimas plaučių arterijose (kraujagyslėse) (plaučių arterinė hipertenzija)
- sunkus odos pažeidimas (pvz., sunkūs sužalojimai, pūslės ir t. t.), galintis apimti visą kūno paviršių ir netgi kelti grėsmę gyvybei
- smegenų dalies (vadinamosios baltosios medžiagos) pažeidimas, kuris netgi gali kelti pavojų gyvybei (leukoencefalopatija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Thiotepa Riemser

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Paruoštas vaistas, laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka stabilus 8 valandas.

Praskiestas vaistas, laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka stabilus 24 valandas, o laikomas 25 °C temperatūroje – 4 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia nedelsiant suvartoti.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Thiotepa Riemser sudėtis

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
- Veiklioji medžiaga yra tiotepa. Viename flakone yra 15 mg tiotepos. Paruošus kiekviename mililitre yra 10 mg tiotepos (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
- Veiklioji medžiaga yra tiotepa. Viename flakone yra 100 mg tiotepos. Paruošus kiekviename mililitre yra 10 mg tiotepos (10 mg/ml).

- Thiotepa Riemser sudėtyje nėra pagalbinių medžiagų.

Thiotepa Riemser išvaizda ir kiekis pakuotėje

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser yra balti kristaliniai milteliai, tiekiami stikliniame flakone, kuriame yra 15 mg tiotepos.

Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser yra balti kristaliniai milteliai, tiekiami stikliniame flakone, kuriame yra 100 mg tiotepos.

Vienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Vokietija

Gamintojas
HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

VAISTINIO PREPARATO RUOŠIMO REKOMENDACIJOS

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
tiotepa

Prieš ruošdami ir skirdami Thiotepa Riemser, perskaitykite šias rekomendacijas.

1. PRISTATYMAS

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser tiekiamas po 15 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui.

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser tiekiamas po 100 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui.

Prieš skiriant Thiotepa Riemser, jį reikia paruošti ir praskiesti.

2. SPECIALŪS REIKALAVIMAI ATLIEKOMS TVARKYTI IR VAISTINIAM PREPARATUI RUOŠTI

Bendroji informacija
Ruošiant Thiotepa Riemser būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų ruošimo ir tvarkymo tvarkos. Visos perkėlimo procedūros atliekamos griežtai laikantis sterilumo sąlygų, geriausia naudojant apsauginį vertikalų laminarinio tekėjimo gaubtuvą.
Taip pat, kaip ir ruošiant kitus citotoksinius junginius, Thiotepa Riemser tirpalus reikia tvarkyti ir ruošti atsargiai, siekiant išvengti atsitiktinio sąlyčio su oda arba gleivinėmis. Atsitiktinis sąlytis su tiotepa gali sukelti vietines reakcijas. Todėl ruošiant infuzinį tirpalą rekomenduojama dėvėti pirštines. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tiotepos tirpalui atsitiktinai patekus ant gleivinių, jas būtina kruopščiai praplauti vandeniu.

Thiotepa Riemser dozės apskaičiavimas
Thiotepa Riemser skiriamas skirtingomis dozėmis kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais pacientams prieš įprastinę hematopoetinių progenitorinių ląstelių transplantaciją (HPLT) pacientams, kurie serga hematologinėmis ligomis arba kuriems diagnozuoti solidiniai navikai. Informacija apie Thiotepa Riemser dozavimą suaugusiems pacientams ir vaikams pateikiama pagal HPLT tipą (autologinė arba alogeninė) ir ligą.

Dozavimas suaugusiesiems

AUTOLOGINĖ HPLT

Hematologinės ligos

Rekomenduojama dozė hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams svyruoja nuo 125 mg/m^2 per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m^2 per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2–4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

LIMFOMA
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m^2 per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 300 mg/m^2 per parą (8,10 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2-4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
CENTRINĖS NERVŲ SISTEMOS (CNS) LIMFOMA
Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
DAUGYBINĖ MIELOMA
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m^2 per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

Solidiniai navikai

Rekomenduojama dozė pacientams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 120 mg/m^2 per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri sulašinama per vieną arba dvi infuzijas per parą ir vartojama 2-5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
KRŪTIES VĖŽYS
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 120 mg/m^2 per parą (3,24 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3-5 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
CNS NAVIKAI
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 125 mg/m^2 per parą (3,38 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri sulašinama per vieną arba dvi infuzijas per parą ir vartojama 3-4 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
KIAUŠIDŽIŲ VĖŽYS
Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
GERMINOGENINIAI NAVIKAI
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 150 mg/m^2 per parą (4,05 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (6,76 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

ALOGENINĖ HPLT

Hematologinės ligos

Rekomenduojama dozė hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams svyruoja nuo 185 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m^2 per parą (13 mg/kg per parą), kuri sulašinama per vieną arba dvi infuzijas per parą ir vartojama 1-3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su

kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m^2 (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
LIMFOMA
Rekomenduojama dozė limfoma sergantiems pacientams yra 370 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
DAUGYBINĖ MIELOMA
Rekomenduojama dozė yra 185 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 185 mg/m^2 (5 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
LEUKEMIJA
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 185 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą) iki 481 mg/m^2 per parą (13 mg/kg per parą), kuri sulašinama per vieną arba dvi infuzijas per parą ir vartojama 1-2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 555 mg/m^2 (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
TALASEMIJA
Rekomenduojama dozė yra 370 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 370 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

Vaikų populiacija

AUTOLOGINĖ HPLT

Solidiniai navikai

Rekomenduojama dozė vaikams, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, svyruoja nuo 150 mg/m^2 per parą (6 mg/kg per parą) iki 350 mg/m^2 per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2-3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
CNS NAVIKAI
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą) iki 350 mg/m^2 per parą (14 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš autologinę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo procedūros laiką.

ALOGENINĖ HPLT

Hematologinės ligos

Rekomenduojama dozė hematologinėmis ligomis sergantiems vaikams svyruoja nuo 125 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri sulašinama per vieną arba dvi infuzijas per parą ir vartojama 1-3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, atsižvelgiant į derinį su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais ir neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m^2 (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
LEUKEMIJA
Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
TALASEMIJA
Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 200 mg/m^2 per parą (8 mg/kg per parą) iki 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros

didžiausios 250 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
REFRAKTERINĖ CITOPENIJA
Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 3 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 375 mg/m^2 (15 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
GENETINĖS LIGOS
Rekomenduojama dozė yra 125 mg/m^2 per parą (5 mg/kg per parą), kuri skiriama kaip viena infuzija per parą ir vartojama 2 dienas iš eilės prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.
PJAUTUVO PAVIDALO LĄSTELIŲ
Rekomenduojama dozė yra 250 mg/m^2 per parą (10 mg/kg per parą), kuri padalijama į dvi infuzijas per parą prieš alogeninę HPLT, neviršijant bendros didžiausios 250 mg/m^2 (10 mg/kg) kumuliacinės dozės per visą paciento parengimo transplantacijai procedūros laiką.

Ruošimas

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser miltelius reikia ištirpinti 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens.
Naudodami švirkštą su adata, steriliomis sąlygomis įtraukite 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens.

Thiotepa Riemser 15 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Thiotepa Riemser miltelius reikia ištirpinti 10 ml sterilaus injekcinio vandens.
Naudodami švirkštą su adata, steriliomis sąlygomis įtraukite 10 ml sterilaus injekcinio vandens.

Per guminį kamštį sušvirkškite švirkšto turinį į flakoną. Ištraukite švirkštą su adata ir kelis kartus apversdami flakoną, jį suplakite.
Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus be kietųjų dalelių. Paruošti tirpalai kartais gali opalescuoti, tačiau tokius tirpalus vartoti leidžiama.

Tolesnis skiedimas infuzijos maišelyje
Paruoštas tirpalas yra hipotoninis ir prieš vartojant jį būtina dar labiau praskiesti 500 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo (1 000 ml, jei dozė yra didesnė nei 500 mg) arba atitinkamu kiekiu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo, kad būtų gauta galutinė Thiotepa Riemser koncentracija nuo 0,5 iki 1 mg/ml.

Vartojimas
Prieš lašinant, Thiotepa Riemser infuzinį tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nėra kietųjų dalelių. Tirpalus, kuriuose yra nuosėdų, reikia išmesti.

Infuzinį tirpalą pacientams būtina lašinti naudojant infuzijos rinkinį, kuriame yra vamzdelis su 0,2 µm filtru. Filtravimas nekeičia tirpalo savybių.

Thiotepa Riemser steriliomis sąlygomis sulašinamas į veną per 2-4 valandas, darant infuziją kambario temperatūroje (apie 25 °C) ir esant įprastiniam apšvietimui.

Prieš darant kiekvieną infuziją ir po jos į veną įstatytą kateterio vamzdelį reikia praplauti maždaug 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

Atliekų tvarkymas
Thiotepa Riemser galima vartoti tik vieną kartą.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.