I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Viens flakons ar pulveri satur 15 mg tiotepas (*thiotepa*).
Pēc izšķīdināšanas ar 1,5 ml ūdens injekcijām katrs ml šķīduma satur 10 mg tiotepas (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Viens flakons ar pulveri satur 100 mg tiotepas (*thiotepa*).
Pēc izšķīdināšanas ar 10 ml ūdens injekcijām katrs ml šķīduma satur 10 mg tiotepas (10 mg/ml).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts kristālisks pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Thiotepa Riemser ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem:
- ar visa ķermeņa apstarošanu (*total body irradiation*; TBI) vai bez tās kā sagatavojoša terapija pirms allogēnas vai autologas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*haematopoietic progenitor cell transplantation*; HPCT) hematoloģisku slimību gadījumā pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem;
- kad ķīmijterapija ar lielām devām un HPCT atbalstu ir piemērota norobežotu audzēju ārstēšanai pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Thiotepa Riemser lietošana ir jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze sagatavojošas terapijas veikšanā pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas.

Devas

Thiotepa Riemser lieto dažādās devās, kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, pacientiem ar hematoloģiskām slimībām vai norobežotiem audzējiem pirms HPCT.

Thiotepa Riemser deva pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem ir norādīta atbilstoši HPCT veidam (autologa vai allogēna) un slimībai.

Pieaugušie

AUTOLOGA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m^2 dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m^2 dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
LIMFOMA
Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m^2 dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m^2 dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
CENTRĀLĀ NERVU SISTĒMAS (CNS) LIMFOMA
Ieteicamā deva ir 185 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
MULTIPLĀ MIELOMA
Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m^2 dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 120 mg/m^2 dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu divas līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
KRŪTS VĒZIS
Ieteicamā deva ir robežās no 120 mg/m^2 dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
CNS AUDZĒJI
Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m^2 dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu trīs līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
OLNĪCU VĒZIS
Ieteicamā deva ir 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
DZIMUMŠŪNU AUDZĒJI
Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m^2 dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 185 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m^2 dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m^2 (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
LIMFOMA
Ieteicamā deva ir 370 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
MULTIPLĀ MIELOMA
Ieteicamā deva ir 185 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 185 mg/m^2 (5 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
LEIKOZE
Ieteicamā deva ir robežās no 185 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m^2 dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā vienu līdz divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m^2 (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
TALASĒMIJA
Ieteicamā deva ir 370 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

<u>*Pediatriskā populācija*</u>

AUTOLOGA HPCT

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 150 mg/m^2 dienā (6 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m^2 dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
CNS AUDZĒJI
Ieteicamā deva ir robežās no 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m^2 dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m^2 (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
LEIKOZE
Ieteicamā deva ir 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

TALASĒMIJA
Ieteicamā deva ir robežās no 200 mg/m^2 dienā (8 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
REZISTENTA CITOPĒNIJA
Ieteicamā deva ir 125 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m^2 (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
ĢENĒTISKAS SLIMĪBAS
Ieteicamā deva ir 125 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
SIRPJŠŪNU ANĒMIJA
Ieteicamā deva ir 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi
Pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Tā kā tiotepa un tās metabolīti maz izdalās ar urīnu, devas pielāgošana pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju nav nepieciešama. Tomēr ir ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Tiotepa pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tā kā tiotepa tiek metabolizēta galvenokārt aknās, lietojot tiotepa pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība. Īslaicīgu aknu darbības raksturlielumu pārmaiņu gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti
Tiotepa lietošana gados vecākiem cilvēkiem nav īpaši pētīta. Tomēr klīniskos pētījumos daļa pacientu pēc 65 gadu vecuma saņēma tādu pašu kumulatīvo devu kā citi pacienti. Uzskatīja, ka devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Thiotepa Riemser ir paredzēts intravenozai lietošanai. Tas ir jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam 2–4 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā caur centrālo venozo katetru.

Katrs flakons 15 mg tiotepas jāšķīdina ar 1,5 ml sterila ūdens injekcijām.

Katrs flakons 100 mg tiotepas jāšķīdina ar 10 ml sterila ūdens injekcijām.

Kopējais šķīduma daudzums pirms lietošanas jāatšķaida ar 500 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (1 000 ml, ja deva ir lielāka par 500 mg). Pediatriskiem pacientiem, ja deva ir mazāka par 250 mg, jālieto atbilstošs 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām daudzums, lai iegūtu galīgo Thiotepa Riemser koncentrāciju 0,5 - 1 mg/ml robežās. Norādījumus par šķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām
Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Tādēļ, sagatavojot šķīdumu infūzijām, ir ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu.
Grūtniecība un zīdīšanas periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Lietošana vienlaicīgi ar dzeltenā drudža vakcīnu un dzīvām vīrusu un baktēriju vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšana ar tiotepa ieteicamajā devā un pēc ieteiktās shēmas izraisa izteiktu kaulu smadzeņu nomākumu visiem pacientiem. Var rasties smaga granulocitopēnija, trombocitopēnija, anēmija vai jebkāda šo reakciju kombinācija. Ārstēšanas laikā un līdz stāvokļa normalizēšanās brīdim bieži ir jāveic asins analīzes, tostarp jānosaka leikocitārā formula un trombocītu skaits. Atbilstoši medicīniskajām indikācijām ir jāveic trombocītu un eritrocītu atbalsta terapija, kā arī jālieto augšanas faktori, piemēram, granulocītu koloniju stimulējošais faktors (*granulocyte-colony stimulating factor*; G-CSF). Ārstēšanas laikā ar tiotepu un vismaz 30 dienas pēc transplantācijas ir ieteicams katru dienu noteikt leikocītu un trombocītu skaitu.

Infekciju profilaksei un ārstēšanai neitropēnijas periodā ir ieteicama profilaktiska vai empīriska pretinfekcijas līdzekļu (pret baktērijām, sēnītēm, vīrusiem) lietošana.

Tiotepa pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tā kā tiotepa tiek metabolizēta galvenokārt aknās, lietojot tiotepa pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība. Ārstējot šādus pacientus, pēc transplantācijas ir ieteicams regulāri kontrolēt transamināžu, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna līmeni serumā, lai agrīni konstatētu hepatotoksicitāti.

Pacientiem, kas iepriekš saņēmuši staru terapiju, trīs vai vairāk ķīmijterapijas ciklus vai kam iepriekš veikta cilmes šūnu transplantācija, var būt paaugstināts aknu vēnu oklūzijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kam anamnēzē ir sirds slimības, un pacientiem, kas saņem tiotepu, regulāri ir jākontrolē sirdsdarbība.

Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kam anamnēzē ir nieru slimības, un terapijas laikā ar tiotepu ir jāapsver regulāra nieru darbības uzraudzība.

Tiotepa var izraisīt toksisku ietekmi uz plaušām, kas var papildināt citu citotoksisko līdzekļu (busulfāna, fludarabīna un ciklofosfamīda) iedarbību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iepriekš veikta galvas smadzeņu apstarošana vai kraniospināla apstarošana var veicināt smagas toksicitātes reakcijas (piemēram, encefalopātiju).

Pacientam ir jāsniedz paskaidrojumi par paaugstinātu sekundāra ļaundabīga audzēja risku, lietojot tiotepu, kas ir zināms kancerogēns cilvēkiem.

Lietošana vienlaicīgi ar dzīvām novājinātām vakcīnām (izņemot dzeltenā drudža vakcīnas), fenitoīnu un fosfenitoīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiotepu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ciklofosfamīdu, ja abas zāles tiek izmantotas vienam un tam pašam sagatavojošās terapijas kursam. Thiotepa Riemser jāievada pēc ciklofosfamīda infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi tiotepu un CYP2B6 vai CYP3A4 inhibitorus, ir jāveic rūpīga pacientu klīniskā uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tāpat kā lielākā daļa alkilējošo līdzekļu, tiotepa var ietekmēt vīriešu vai sieviešu auglību. Vīriešiem ir jānoskaidro spermas kriokonservācijas iespējas pirms terapijas uzsākšanas, un viņi nedrīkst radīt bērnu terapijas laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiska mijiedarbība ar tiotepu
Dzīvu vīrusu un baktēriju vakcīnas nedrīkst lietot pacientam, kas saņem imūnsupresīvu ķīmijterapijas līdzekli, un starp terapijas pārtraukšanu un vakcināciju jābūt vismaz trīs mēnešus ilgam starplaikam.

Tiotepu iespējams metabolizē CYP2B6 un CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar CYP2B6 inhibitoriem (piemēram, klopidogrelu un tiklopidīnu) vai CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem, tādiem makrolīdiem kā eritromicīns, klaritromicīns, telitromicīns un proteāzes inhibitori) var palielināt tiotepa koncentrāciju plazmā un, iespējams, samazināt aktīvā metabolīta TEPA koncentrāciju. Lietošana vienlaicīgi ar citohroma P450 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu) var pastiprināt tiotepa metabolismu, palielinot aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi tiotepu un šīs zāles, ir jāveic rūpīga pacienta klīniska uzraudzība.

Tiotepa ir vājš CYP2B6 inhibitors, un tādējādi tas var palielināt CYP2B6 metabolizēto vielu, piemēram, ifosfamīda, tamoksifēna, bupropiona, efavirenzas un ciklofosfamīda, koncentrāciju plazmā. CYP2B6 katalizē ciklofosfamīda metabolisko pārveidošanos par tā aktīvo formu 4hidroksiciklofosfamīdu (4-hydroxycyclophosphamide; 4-OHCP), tādēļ lietošana vienlaicīgi ar tiotepu var samazināt aktīvā 4-OHCP koncentrāciju. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi tiotepu un šīs zāles, ir jāveic klīniska uzraudzība.

Kombinācijas, kuru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta
Dzeltenā drudža vakcīna: letālas ģeneralizētas vakcinācijas izraisītas slimības risks.

Kopumā dzīvu vīrusu un baktēriju vakcīnas nedrīkst lietot pacientam, kas saņem imūnsupresīvu ķīmijterapijas līdzekli, un starp terapijas pārtraukšanu un vakcināciju ir jābūt vismaz trīs mēnešus ilgam starplaikam.

Kombinācijas, kuru vienlaicīgi lietošana nav ieteicama
Dzīvas novājinātas vakcīnas (izņemot dzelteno drudzi): sistēmiskas, iespējams, letālas slimības risks. Šis risks ir paaugstināts cilvēkiem, kuriem jau ir nomākta imunitāte pamatslimības dēļ.

Ja iespējams, ir jāizmanto inaktivētu vīrusu vakcīna (poliomielīts).

Fenitoīns: krampju paasinājuma risks, ko izraisa fenitoīna uzsūkšanās samazināšanās gremošanas traktā citotoksiskā līdzekļa dēļ vai toksicitātes pastiprināšanās risks un citotoksiskā līdzekļa efektivitātes zudums, ko izraisa palielināts fenitoīna metabolisms aknās.

Kombinācijas, kuras vienlaicīgi jālieto piesardzīgi
Ciklosporīns, takrolīms: pārmērīgs imūnās sistēmas nomākums ar limfoproliferācijas risku.

Alkilējoši ķīmijterapijas līdzekļi, tostarp tiotepa, nomāc pseidoholīnesterāzes darbību plazmā par 35-70%. Sukcinilholīna iedarbība var paildzināties par 5-15 minūtēm.

Tiotepu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ciklofosfamīdu, ja abas zāles tiek izmantotas vienam un tam pašam sagatavojošās terapijas kursam. Thiotepa Riemser ir jāievada pēc ciklofosfamīda infūzijas pabeigšanas.

Lietojot tiotepu vienlaicīgi ar citiem mielosupresīviem vai mielotoksiskiem līdzekļiem (t.i., ciklofosfamīdu, melfalānu, busulfānu, fludarabīnu, treosulfānu), var palielināties hematoloģisko nevēlamo blakusparādību risks, jo pārklājas šo zāļu toksiskā iedarbība.

Visām citotoksiskām zālēm raksturīgā mijiedarbība
Tā kā ļaundabīgas slimības gadījumā ir paaugstināts trombotisku traucējumu risks, bieži tiek lietoti antikoagulanti. Lielā koagulācijas stāvokļa mainība cilvēkam ļaundabīgas slimības gadījumā un iespējamā mijiedarbība starp iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem un pretvēža ķīmijterapijas līdzekļiem nosaka nepieciešamību palielināt INR (Starptautiskā standartizētā koeficienta) kontrolēšanas biežumu, ja pacientu ir paredzēts ārstēt ar perorāliem antikoagulantiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm
Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ir jālieto efektīva kontracepcijas metode un pirms ārstēšanas sākšanas ir jāveic grūtniecības tests. Vīrieši nedrīkst radīt bērnu terapijas laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība
Dati par tiotepa lietošanu grūtniecības laikā nav. Preklīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka tiotepa, tāpat kā vairums alkilējošo līdzekļu, izraisa embrija vai augļa bojāeju un teratogēnu ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ tiotepa ir kontrindicēts grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai tiotepa/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Farmakoloģisko īpašību dēļ un ņemot vērā preparāta iespējamo toksisko ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, bērna barošana ar krūti ārstēšanas laikā ar tiotepu ir kontrindicēta.

Fertilitāte
Tāpat kā lielākā daļa alkilējošo līdzekļu, tiotepa var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Vīriešiem ir jānoskaidro spermas kriokonservācijas iespējas pirms terapijas uzsākšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Thiotepa Riemser būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo spēju var ietekmēt konkrētas nelabvēlīgas reakcijas uz thiotepa lietošanu, piemēram, reibonis, galvassāpes un neskaidra redze.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tiotepa drošums ir vērtēts, pārskatot ziņojumus par nevēlamām blakusparādībām, kas pieejami publicētajos klīnisko pētījumu datos. Šajos pētījumos tiotepu sagatavojošai terapijai pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas saņēma kopumā 6 588 pieaugušie pacienti un 902 pediatriskie pacienti.

Nopietnu toksisku ietekmi, kas skāra asinis, aknas un elpošanas sistēmu, uzskatīja par paredzamām sagatavojošās terapijas un transplantācijas procesa sekām. Tā ietvēra infekcijas un transplantāta reakciju pret saimnieku (*graft-versus host disease*; GvHD), kas, lai gan ne tiešs, tomēr bija galvenais saslimstības un mirstības cēlonis, īpaši allogēnas HPCT gadījumā.
Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot dažāda veida sagatavojošu terapiju, tostarp tiotepu, ir infekcijas, citopēnija, akūta GvHD un hroniska GvHD, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hemorāģisks cistīts un gļotādas iekaisums.

Leikoencefalopātija
Pieaugušiem un pediatrijas pacientiem, kuriem iepriekš vairākkārt veikta ķīmijterapija, tostarp ārstēšana ar metotreksātu un staru terapija, pēc ārstēšanas ar thiotepa ir novēroti leikoencefalopātijas gadījumi. Dažos gadījumos iznākums bija letāls.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pieaugušie

Nevēlamās blakusparādības, kuras uzskatīja par vismaz iespējami saistītām ar tiotepu saturošu sagatavojošu terapiju un par kurām saistībā ar pieaugušiem pacientiem ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, ir norādītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži**	**Bieži**	**Retāk**	**Nav zināmi**
Infekcijas un infestācijas	Palielināta uzņēmība pret infekcijām Sepse		Toksiskā šoka sindroms	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Ar ārstēšanu saistīta sekundāra ļaundabīga slimība		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Leikopēnija Trombocitopēnija Febrila neitropēnija Anēmija Pancitopēnija Granulocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi	Akūta transplantāta reakcija pret saimnieku Hroniska transplantāta reakcija pret saimnieku	Paaugstināta jutība		
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hipopituitārisms		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija Samazināta ēstgriba Hiperglikēmija			
Psihiskie traucējumi	Apjukums Psihiskā stāvokļa pārmaiņas	Trauksme	Delīrijs Nervozitāte Halucinācijas Uzbudinājums	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes Neskaidra redze Encefalopātija Krampji Parestēzijas	Intrakraniāla aneirisma Ekstrapiramidāli traucējumi Kognitīvi traucējumi Galvas smadzeņu asiņošana		Leiko-encefalopātija
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Katarakta		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi Ototoksicitāte Troksnis ausīs			
Sirds funkcijas traucējumi	Aritmija	Tahikardija Sirds mazspēja	Kardiomiopātija Miokardīts	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Limfātiskā tūska Hipertensija	Asiņošana Embolija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Idiopātiskās pneimonijas sindroms Deguna asiņošana	Plaušu tūska Klepus Pneimonīts	Hipoksija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Stomatīts Ezofagīts Vemšana Caureja Dispepsija Sāpes vēderā Enterīts Kolīts	Aizcietējums Kuņģa-zarnu trakta perforācija Ileuss	Kuņģa-zarnu trakta čūla	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzija Hepatomegālija Dzelte			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Nieze Alopēcija	Eritēma	Pigmentācijas traucējumi Eritrodermiskā psoriāze	Smagas toksiskas ādas reakcijas, tostarp Stīvensa Džonsona sindroma gadījumi un toksiskā epidermas nekrolīze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā Mialģija Artralģija			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hemorāģisks cistīts	Dizūrija Oligūrija Nieru mazspēja Cistīts Hematūrija		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Azoospermija Amenoreja Asiņošana no maksts	Menopauzes simptomi Neauglība sievietēm Neauglība vīriešiem		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra Astēnija Drebuļi Ģeneralizēta tūska Injekcijas vietas iekaisums Sāpes injekcijas vietā Gļotādas iekaisums	Vairāku orgānu mazspēja Sāpes		
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis asinīs	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Paaugstināts gamma glutamiltransferāz es līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis		

Pediatriskā populācija

Nevēlamas blakusparādības, kuras uzskatīja par vismaz iespējami saistītām ar tiotepu saturošu sagatavojošu terapiju un par kurām saistībā ar pediatriskiem pacientiem ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, ir norādītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Palielināta uzņēmība pret infekcijām Sepse	Trombocitopēniskā purpura	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Ar ārstēšanu saistīta sekundāra ļaundabīga slimība	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Febrila neitropēnija Anēmija Pancitopēnija Granulocitopēnija		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	Akūta transplantāta reakcija pret saimnieku Hroniska transplantāta reakcija pret saimnieku		
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Hipopituitārisms Hipogonādisms Hipotireoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija Hiperglikēmija		
Psihiskie traucējumi	Psihiskā stāvokļa pārmaiņas	Vispārējā veselības stāvokļa izraisīti psihiski traucējumi	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Encefalopātija Krampji Galvas smadzeņu asiņošana Atmiņas traucējumi Parēze	Ataksija	Leikoencefalopātija
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi		
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsdarbības apstāšanās	Kardiovaskulāra mazspēja Sirds mazspēja	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asiņošana	Hipertensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Pneimonīts	Idiopātiskās pneimonijas sindroms Plaušu asiņošana Plaušu tūska Deguna asiņošana Hipoksija Elpošanas apstāšanās	Pulmonālā arteriālā hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Stomatīts Vemšana Caureja Sāpes vēderā	Enterīts Zarnu nosprostojums	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzija	Aknu mazspēja	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Eritēma Ādas lobīšanās Pigmentācijas traucējumi		Smagas toksiskas ādas reakcijas, tostarp Stīvensa Džonsona sindroma gadījumi un toksiskā epidermas nekrolīze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Augšanas aizture		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Urīnpūšļa darbības traucējumi	Nieru mazspēja Hemorāģisks cistīts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra Gļotādu iekaisums Sāpes Vairāku orgānu mazspēja		
Izmeklējumi	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Elektrolītu līdzsvara traucējumi asinīs Palielināta protrombīna laika attiecība	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Pieredzes par tiotepa pārdozēšanu nav. Nozīmīgākās nevēlamās blakusparādības pārdozēšanas gadījumā ir mieloablācija un pancitopēnija. Tiotepai nav zināma antidota.

Ir stingri jākontrolē hematoloģiskais stāvoklis un atbilstoši medicīniskām indikācijām jāveic nopietni atbalsta pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, alkilējošie līdzekļi, ATĶ kods: L01AC01.

Darbības mehānisms
Tiotepa ir polifunkcionāla citotoksiska viela, kas ķīmiski un farmakoloģiski ir saistīta ar slāpekļa iprītu. Uzskata, ka tiotepa radiomimētisko darbību nosaka etilēnimīna radikāļu atbrīvošanās, kas, tāpat kā staru terapijas gadījumā, pārrauj DNS saites, piemēram, alkilējot guanīnu N-7 pozīcijā, sašķeļot saiti starp purīna bāzi un cukuru un atbrīvojot alkilētu guanīnu.

Klīniskā efektivitāte un drošums
Sagatavojošai terapijai ir jānodrošina citoredukcija un ideālā gadījumā – slimības iznīcināšana. Tiotepa devu ierobežojoša toksicitāte ir kaulu smadzeņu ablācija, kas ļauj ievērojami palielināt devu, veicot infūziju autologas HPCT gadījumā. Allogēnas HPCT gadījumā sagatavojošai terapijai ir jābūt pietiekami imunitāti nomācošai un mieloablatīvai, lai nomāktu transplantāta atgrūšanu. Izteikti mieloablatīvo īpašību dēļ tiotepa pastiprina recipienta imunitātes nomākumu un mieloablāciju, tādējādi veicinot transplantāta pieņemšanu; tas kompensē ar GvHD saistītās GvL ietekmes zudumu. Kā alkilējošs līdzeklis tiotepa rada visizteiktāko audzēja šūnu augšanas

nomākumu *in vitro* ar vismazāko zāļu koncentrācijas palielināšanos. Tā kā preparātam nepiemīt ekstramedulāra toksicitāte, arī tad, ja deva pārsniedz mielotoksiskās devas, tiotepa ir lietota vairākus gadu desmitus kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pirms autologas un allogēnas HPCT. Ir apkopoti publicēto klīnisko pētījumu rezultāti, kas pamato tiotepa efektivitāti.

AUTOLOGA HPCT
Hematoloģiskas slimības
Transplantāta pieņemšana: ir pierādīts, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ir mieloablatīva.
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): tiek ziņots par 43% dzīvildzi pēc pieciem gadiem, kas apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija un tai sekojoša autologa HPCT ir efektīva terapeitiskā stratēģija, lai ārstētu pacientus ar hematoloģiskām slimībām.
Recidīvs: visiem tiotepu saturošiem sagatavojošas terapijas veidiem recidīvu rādītāji pēc vairāk nekā gada ir 60% vai mazāki, ko ārsti uzskata par efektivitātes pierādīšanas slieksni. Dažiem novērtētajiem sagatavojošas terapijas veidiem pēc pieciem gadiem ir novērots par 60% mazāki recidīvu rādītāji.
Kopējā dzīvildze (Overall survival; OS): OS bija robežās no 29% līdz 87% ar novērošanas ilgumu no 22 līdz 63 mēnešiem.
Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un *ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM):* RRM vērtības bija robežās no 2,5% līdz 29%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 21% pēc viena gada, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošību, veicot autologu HPCT pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskām slimībām.
Norobežoti audzēji
Transplantāta pieņemšana: ir pierādīts, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ir mieloablatīva.
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): procentuālie rādītāji, par kuriem ziņots pēc vairāk nekā gadu ilga novērošanas perioda, apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša ārstēšana ar tai sekojošu HPCT ir efektīva izvēle, lai ārstētu pacientus ar norobežotiem audzējiem.
Recidīvs: visiem tiotepu saturošiem sagatavojošas terapijas veidiem recidīvu rādītāji pēc vairāk nekā gada ir mazāki par 60%, ko ārsti uzskata par efektivitātes pierādīšanas slieksni. Dažos gadījumos pēc pieciem un sešiem gadiem ir ziņots par recidīvu rādītājiem attiecīgi 35% un 45%.
Kopējā dzīvildze: OS bija robežās no 30% līdz 87% ar novērošanas ilgumu no 11,7 līdz 87 mēnešiem.
Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen Related Mortality; RRM) un *ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM):* RRM vērtības bija robežās no 0% līdz 2%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 7,4%, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošību, veicot autologu HPCT pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem.

ALLOGĒNA HPCT
Hematoloģiskas slimības
Transplantāta pieņemšana: transplantāts tika pieņemts visos aprakstītajos gadījumos (92%–100%), un uzskatīja, ka tas notiek paredzētajā laikā. Tādēļ var secināt, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ir mioablatīva.
Transplantāta reakcija pret saimnieku (GvHD; graft versus host disease): visiem vērtētajiem sagatavojošas terapijas veidiem bija zema akūtas III–IV pakāpes GvHD sastopamība (no 4% līdz 24%).
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): procentuālie rādītāji, par kuriem ziņots pēc vairāk nekā gadu un līdz pieciem gadiem ilga novērošanas perioda, apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ar tai sekojošu allogēnu HPCT ir efektīva izvēle, lai ārstētu pacientus ar hematoloģiskām slimībām.
Recidīvs: visiem sagatavojošas terapijas veidiem, kas satur tiotepu, recidīvu rādītāji pēc vairāk nekā gada ir mazāki par 40% (ko ārsti uzskata par efektivitātes pierādīšanas slieksni). Dažos gadījumos pēc pieciem un desmit gadiem ir novērots par 40% mazāki recidīvu rādītāji.
Kopējā dzīvildze: OS bija robežās no 31% līdz 81% ar novērošanas ilgumu no 7,3 līdz 120 mēnešiem.
Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un *ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM):* ir ziņots par zemām vērtībām, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošību allogēnai HPCT pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskām slimībām.

Pediatriskā populācija

AUTOLOGA HPCT
Norobežoti audzēji
Transplantāta pieņemšana: tā ir sasniegta ar visām aprakstītajām tiotepu saturošajām sagatavojošām shēmām.
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): novērojot pacientus 36– 57 mēnešus, aprakstītajos pētījumos DFS bija robežās no 46% līdz 70%. Ņemot vērā to, ka visiem pacientiem tika ārstēti augsta riska norobežoti audzēji, DFS rezultāti apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ar tai sekojošu autologu HPCT ir efektīva terapeitiska stratēģija, lai ārstētu bērnus ar norobežotiem audzējiem.
Recidīvs: visām aprakstītajām tiotepu saturošajām sagatavojošas terapijas shēmām recidīvu rādītāji pēc 12–57 mēnešiem bija robežās no 33% līdz 57%. Ņemot vērā to, ka visiem pacientiem ir recidivējoši norobežoti audzēji vai audzēji ar sliktu prognozi, šie rādītāji apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas efektivitāti.
Kopējā dzīvildze (Overall survival; OS): OS bija robežās no 17% līdz 84% ar novērošanas ilgumu no 12,3 līdz 99,6 mēnešiem.
Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un *Ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM):* RRM vērtības bija robežās no 0% līdz 26,7%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 18%, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošību, veicot autologu HPCT pediatriskiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem.

ALLOGĒNA HPCT
Hematoloģiskas slimības
Transplantāta pieņemšana: tā notika ar visām novērtētajām tiotepu saturošām sagatavojošām shēmām, un veiksmīgs rezultāts tika sasniegts 96–100% gadījumu. Hematoloģiskā atlabšana notiek paredzētajā laikā.
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Disease free survival; DFS): novērojot ilgāk nekā gadu, ir ziņots par 40%–75% dzīvildzi bez slimības progresēšanas DFS rezultāti apstiprina, ka tiotepu saturoša sagatavojoša terapija ar tai sekojošu allogēnu HPCT ir efektīva terapeitiska stratēģija, lai ārstētu bērnus ar hematoloģiskām slimībām.
Recidīvs: visām aprakstītajām tiotepu saturošajām sagatavojošām shēmām recidīvu rādītāji bija robežās no 15% līdz 44%. Šie dati apstiprina tiotepu saturošu sagatavojošu shēmu efektivitāti visu hematoloģisko slimību gadījumā.
Kopējā dzīvildze (Overall survival; OS): OS bija robežās no 50% līdz 100% ar novērošanas ilgumu no 9,4 līdz 121 mēnesim.
Ar shēmu saistīta mirstība (Regimen related mortality; RRM) un *ar transplantātu saistīta mirstība (Transplant related mortality; TRM):* RRM vērtības bija robežās no 0% līdz 2,5%. TRM vērtības bija robežās no 0% līdz 30%, kas apstiprina tiotepu saturošas sagatavojošas terapijas drošību, veicot allogēnu HPCT pediatriskiem pacientiem ar hematoloģiskām slimībām.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Tiotepa nepārliecinoši uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta: skābes nestabilitāte neļauj lietot tiotepu iekšķīgi.

Izkliede
Tiotepa ir ļoti lipofīls savienojums. Pēc intravenozas ievadīšanas aktīvās vielas koncentrācija plazmā atbilst divu nodalījumu modelim ar strauju izkliedes fāzi. Tiotepa izkliedes tilpums ir liels, un tiek ziņots, ka tas ir robežās no 40,8 l/m^2 līdz 75 l/m^2, kas liecina par izkliedi visā organismā esošajā ūdenī. Tiotepa šķietamais izkliedes tilpums nav atkarīgs no lietotās devas. Plazmā ar olbaltumiem nesaistītā frakcija ir 70–90%; ir ziņots par nenozīmīgu tiotepa saistīšanos ar gamma globulīnu un minimālu saistīšanās ar albumīnu (10–30%).
Pēc intravenozas ievadīšanas zāļu koncentrācija cerebrospinālā šķidrumā (CSŠ) ir gandrīz tāda pati kā plazmā; vidējā tiotepa AUC attiecība CSŠ un plazmā ir 0,93. Pirmā konstatētā tiotepa aktīvā metabolīta TEPA koncentrācija CSŠ un plazmā pārsniedz pamatsavienojuma koncentrāciju.

Biotransformācija
Tiotepa tiek pakļauta straujam un plašam metabolismam aknās, un metabolītus var konstatēt urīnā vienas stundas laikā pēc infūzijas. Metabolīti ir aktīvi alkilējoši līdzekļi, taču to nozīme tiotepa pretaudzēju darbības nodrošināšanā vēl nav noskaidrota. Tiotepa tiek pakļauta oksidatīvai desulfurizācijai par galveno aktīvo metabolītu TEPA (trietilēnfosforamīdu), ko veic citohroma P450 CYP2B un CYP3A izoenzīma grupas. Kopējais izdalītais tiotepa daudzums un konstatētie metabolīti veido 54–100% no kopējās alkilējošās aktivitātes, kas liecina par citu alkilējošu metabolītu klātbūtni. GSH konjugātu pārveidošanas laikā par N-acetilsiteīna konjugātiem veidojas GSH, cisteinilglicīna un cisteīna konjugāti. Šie metabolīti urīnā nav nosakāmi un, ja tie veidojas, iespējams, tie izdalās ar žulti vai starpmetabolītu veidā, kas ātri pārveidojas par tiotepa merkapturātu.

Eliminācija
Kopējais tiotepa klīrenss bija robežās no 11,4 līdz 23,2 l/h/m^2. Eliminācijas pusperiods bija robežās no 1,5 līdz 4,1 stundām. Visi konstatētie metabolīti, TEPA, monohlortepa un tiotepa merkapturāts, izdalās ar urīnu. Tiotepa un TEPA ir izdalījušies ar urīnu gandrīz pilnībā attiecīgi pēc sešām un astoņām stundām. Vidējais tiotepa un tās metabolītu daudzums urīnā ir 0,5% nemainītām zālēm un monohlortepai un 11% TEPA un tiotepa merkapturātam.

Linearitāte/nelinearitāte
Skaidru pierādījumu par metaboliskā klīrensa mehānismu piesātinājumu, lietojot lielas tiotepa devas, nav.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija
Lielu tiotepa devu farmakokinētika 2– 12 gadus veciem bērniem neatšķiras no tās, kas aprakstīta bērniem, kas saņem 75 mg/m^2 , vai pieaugušajiem, kas saņem līdzīgas devas.

Nieru darbības traucējumi
Nieru darbības traucējumu ietekme uz tiotepa eliminināciju nav izvērtēta.

Aknu darbības traucējumi
Aknu darbības traucējumu ietekme uz tiotepa metabolismu un eliminināciju nav izvērtēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta akūtas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumi nav veikti.
Ir pierādīts, ka tiotepa ir genotoksiska *in vitro* un *in vivo* un kancerogēna pelēm un žurkām. Ir pierādīts, ka tiotepa peļu tēviņiem ietekmē auglību un spermatoģenēzi, bet peļu mātītēm izraisa olnīcu darbības traucējumus. Tiotepa bija teratogēna pelēm un žurkām, kā arī izraisīja trušu augļu bojāeju. Šo ietekmi novēroja, lietojot mazākas devas nekā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

Thiotepa Riemser ir nestabils skābā vidē.
Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai: 18 mēneši

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai: 24 mēneši

Pēc izšķīdināšanas
Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc izšķīdināšanas ir pierādīta – 8 stundas, uzglabājot 2 °C–8 °C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas
Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc atšķaidīšanas ir pierādīta – 24 stundas, uzglabājot 2 °C–8 °C temperatūrā un 4 stundas, uzglabājot 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt iepriekš norādītos apstākļus, ja atšķaidīšana tiek veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.

Izšķīdinātu un atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
I tipa caurspīdīga stikla flakons ar brombutila aizbāzni, kas satur 15 mg tiotepas.

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
I tipa caurspīdīga stikla flakons ar brombutila aizbāzni, kas satur 100 mg tiotepas.

Iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Thiotepa Riemser sagatavošana
Ir jāievēro pareizas pretvēža līdzekļu lietošanas un iznīcināšanas procedūras. Veicot visas pārnešanas procedūras, ir stingri jāievēro aseptikas noteikumi; ieteicams darboties drošības zonā ar vertikālu lamināru gaisa plūsmu.
Tāpat kā lietojot citus citotoksiskos līdzekļus, sagatavojot un lietojot Thiotepa Riemser šķīdumus, ir jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas saskares ar ādu vai gļotādām. Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Sagatavojot šķīdumu infūzijām, ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties un kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni.

Šķīdināšana

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser jāizšķīdina ar 1,5 ml sterila ūdens injekcijām.
Izmantojot šļirci, kurai pievienota adata, aseptiski ievelciet 1,5 ml sterila ūdens injekcijām.

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser jāizšķīdina ar 10 ml sterila ūdens injekcijām.

Izmantojot šļirci, kurai pievienota adata, aseptiski ievelciet 10 ml sterila ūdens injekcijām.

Injicējiet šļirces saturu flakonā caur gumijas aizbāzni.
Atvienojiet šļirci un adatu un samaisiet saturu, vairākas reizes pagrozot flakonu.
Drīkst lietot vienīgi bezkrāsainus šķīdumus, kas nesatur sīkas daļiņas. Atšķaidītie šķīdumi dažkārt var būt opalescējoši; šādus šķīdumus drīkst lietot.

Turpmāka atšķaidīšana infūzijas maisā
Pagatavotais šķīdums ir hipotonisks, un pirms lietošanas tas vēl jāatšķaida ar 500 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (1 000 ml, ja deva ir lielāka par 500 mg) vai ar attiecīgu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma daudzumu, lai iegūtu galīgo Thiotepa Riemser koncentrāciju 0,5 - 1 mg/ml robežās.

Ievadīšana
Thiotepa Riemser infūziju šķīdums pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīkas daļiņas. Šķīdums, kurā ir nogulsnes, ir jāiznīcina.
Pirms un pēc katras infūzijas ilgkatetra sistēma ir jāizskalo ar aptuveni 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
Šķīdumu infūzijām pacientiem jāievada, izmantojot infūziju sistēmu, kas aprīkota ar 0,2 µm sistēmā iestrādātu filtru. Filtrēšana nemaina šķīduma iedarbību.

Iznīcināšana
Thiotepa Riemser ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 26. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 15 mg tiotepas. Pēc izšķīdināšanas ar 1,5 ml ūdens injekcijām katrs ml šķīduma satur 10 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai, pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc izšķīdināšanas izlietot 8 stundu laikā, ja zāles uzglabātas ledusskapī.
Pēc atšķaidīšanas izlietot 24 stundu laikā, ja zāles uzglabātas ledusskapī.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1536/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris koncentrātam
thiotepa
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Citotoksisks

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

15 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
thiotepa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 100 mg tiotepas. Pēc izšķīdināšanas ar 10 ml ūdens injekcijām katrs ml šķīduma satur 10 mg tiotepas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai, pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc izšķīdināšanas izlietot 8 stundu laikā, ja zāles uzglabātas ledusskapī.
Pēc atšķaidīšanas izlietot 24 stundu laikā, ja zāles uzglabātas ledusskapī.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1536/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris koncentrātam
thiotepa
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Citotoksisks

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

thiotepa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Thiotepa Riemser un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Thiotepa Riemser lietošanas
3. Kā lietot Thiotepa Riemser
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thiotepa Riemser
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Thiotepa Riemser un kādam nolūkam to lieto

Thiotepa Riemser satur aktīvo vielu tiotepu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par alkilējošiem līdzekļiem.

Thiotepa Riemser lieto, lai sagatavotu pacientus kaulu smadzeņu pārstādīšanai. Tas darbojas, iznīcinot kaulu smadzeņu šūnas. Tas ļauj transplantēt jaunas kaulu smadzeņu šūnas (asinsrades cilmes šūnas), kas savukārt ļauj organismam veidot veselīgas asins šūnas. Thiotepa Riemser var lietot pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem.

2. Kas Jums jāzina pirms Thiotepa Riemser lietošanas

Nelietojiet Thiotepa Riemser šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret tiotepu;
- ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūs saņemat vakcīnu pret dzelteno drudzi, dzīva vīrusa vai baktēriju vakcīnas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir:
- aknu vai nieru darbības traucējumi;
- sirds vai plaušu darbības traucējumi;
- krampji/lēkmes (epilepsija) vai tās ir bijušas iepriekš (ja ārstēšanā lietots fenitoīns vai fosfenitoīns).

Tā kā Thiotepa Riemser iznīcina kaulu smadzenes, kas ir atbildīgas par asins šūnu ražošanu, ārstēšanas laikā būs regulāri jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu asinsainu.

Lai novērstu un ārstētu infekcijas, Jums būs jālieto pretinfekcijas līdzekļi.

Thiotepa Riemser var nākotnē izraisīt cita veida vēža rašanos. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šo risku.

Citas zāles un Thiotepa Riemser
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Jums pirms Thiotepa Riemser lietošanas ir jāpastāsta ārstam, ja esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. Jūs nedrīkstat lietot Thiotepa Riemser grūtniecības laikā.

Gan sievietēm, gan vīriešiem, kuri lieto Thiotepa Riemser, ārstēšanas laikā ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem nedrīkst radīt bērnus terapijas laikā un vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Thiotepa Riemser.

Thiotepa Riemser var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Vīriešiem vajadzētu lūgt padomu spermas saglabāšanas iespējas pirms terapijas uzsākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Iespējams, ka dažas tiotepa blakusparādības, piemēram, reibonis, galvassāpes un neskaidra redze, var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja novērojat šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Thiotepa Riemser

Jūsu ārsts aprēķinās devu atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam vai ķermeņa masai un Jūsu slimībai.

Kā lieto Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser ievada kvalificēts veselības aprūpes speciālists intravenozas infūzijas veidā (pilienveidā vēnā) pēc flakona satura atšķaidīšanas. Katra infūzija ilgs aptuveni 2– 4 stundas.

Lietošanas biežums
Jums infūzijas tiks veiktas ik pēc 12 vai 24 stundām. Ārstēšanas ilgums var būt līdz piecām dienām. Lietošanas biežums un ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no Jūsu slimības.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagākās Thiotepa Riemser terapijas vai transplantācijas procedūras blakusparādības var būt:
- samazināts asins šūnu skaits asinsritē (plānotā zāļu iedarbība, lai sagatavotu Jūs transplantācijas infūzijai);
- infekcija;
- aknu darbības traucējumi, tostarp aknu vēnas nosprostošanās;
- transplantāta uzbrukums Jūsu organismam (reakcija ‘transplantāts pret saimnieku’); -
- elpceļu komplikācijas.

Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins analīzes un aknu enzīmus, lai noteiktu un ārstētu šos traucējumus.

Citas Thiotepa Riemser blakusparādības, kas var rasties ar noteiktu sastopamības biežumu, ir norādītas tālāk:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
- palielināta uzņēmība pret infekcijām;
- visa organisma iekaisums (sepse);
- samazināts leikocītu, trombocītu un eritrocītu skaits (anēmija);
- transplantēto šūnu uzbrukums Jūsu organismam (reakcija 'transplantāts pret saimnieku');
- reibonis, galvassāpes, neskaidra redze;
- nekontrolēta ķermeņa raustīšanās (krampji);
- durstīšanas, tirpšanas sajūta vai nejūtīgums (parestēzija);
- daļējs kustību zudums;
- sirdsdarbības apstāšanās;
- slikta dūša, vemšana, caureja;
- mutes dobuma gļotādas iekaisums (mukozīts);
- kuņģa, barības vada, zarnu kairinājums;
- resnās zarnas iekaisums;
- anoreksija, samazināta ēstgriba;
- augsts glikozes līmenis asinīs;
- izsitumi uz ādas, nieze, ādas lobīšanās;
- ādas krāsas pārmaiņas (nejaukt ar dzelti – skatīt tālāk);
- ādas apsārtums (eritēma);
- matu izkrišana;
- muguras un vēdersāpes, sāpes;
- muskuļu un locītavu sāpes;
- patoloģiska elektriskā aktivitāte sirdī (aritmija);
- plaušu audu iekaisums;
- palielinātas aknas;
- izmainīta orgānu darbība;
- aknu vēnas nosprostošanās (aknu vēnu oklūzija);
- ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- dzirdes traucējumi;
- limfvadu nosprostojums;
- paaugstināts asinsspiediens;
- paaugstināts aknu, nieru un gremošanas enzīmu līmenis;
- patoloģisks elektrolītu līmenis asinīs;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- drudzis, vispārējs vājums, drebuļi;
- asiņošana (hemorāģija);
- deguna asiņošana;
- vispārējs pietūkums šķidruma aiztures dēļ (tūska);
- sāpes vai iekaisums injekcijas vietā;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- samazināts spermatozoīdu skaits;
- maksts asiņošana;
- menstruāciju iztrūkums (amenoreja);
- atmiņas zudums;
- aizkavēta ķermeņa masas un auguma palielināšanās;
- urīnpūšļa darbības traucējumi;
- nepietiekama testosterona veidošanās;
- nepietiekama vairogdziedzera hormona veidošanās;
- nepietiekama hipofīzes darbība;
- apjukums.

Bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
- trauksme, apjukums;
- patoloģiska kādas galvas smadzeņu artērijas sieniņas izvelvēšanās (intrakraniāla aneirisma);
- paaugstināts kreatinīna līmenis;
- alerģiskas reakcijas;
- asinsvada nosprostošanās (embolija);
- sirds ritma traucējumi;
- sirds vājums;
- sirds un asinsvadu vājums;
- skābekļa trūkums;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- plaušu asiņošana;
- elpošanas apstāšanās;
- asinis urīnā (hematūrija) un vidēji smaga nieru mazspēja;
- urīnpūšļa iekaisums;
- nepatīkama sajūta urinējot un samazināts izdalītā urīna daudzums (dizūrija un oligūrija);
- palielināts slāpekļa sastāvdaļu daudzums asinsritē;
- katarakta;
- aknu mazspēja;
- galvas smadzeņu asiņošana;
- klepus;
- aizcietējums un gremošanas traucējumi;
- zarnu nosprostojums;
- kuņģa plīsums;
- muskuļu tonusa pārmaiņas;
- būtisks muskuļu kustību koordinācijas trūkums;
- zilumi maza trombocītu skaita dēļ;
- menopauzes simptomi;
- vēzis (otra primāra ļaundabīga slimība);
- patoloģiska galvas smadzeņu darbība,
- neauglība vīriešiem un sievietēm.

Retāk sastopamas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):
- ādas iekaisums un lobīšanās (eritrodermiska psoriāze);
- delīrijs, nervozitāte, halucinācijas, uzbudinājums;
- kuņģa-zarnu trakta čūla;
- sirds muskuļu iekaisums (miokardīts);
- patoloģisks sirds stāvoklis (kardiomiopātija).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
- paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (asinsvados) (pulmonālā arteriālā hipertensija);
- smagi ādas bojājumi (piemēram, nopietni audu bojājumi, čūlas u.c.), kas var rasties visā ķermeņa virsmā un radīt draudus dzīvībai.
- smadzeņu daļas (dēvētas par balto vielu) bojājumi, kuri var būt bīstami dzīvībai (leikoencefalopātija).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Thiotepa Riemser

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes, pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C–8 °C).
Nesasaldēt.

Pēc izšķīdināšanas zāles ir stabilas astoņas stundas, uzglabājot 2 °C–8 °C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas zāles ir stabilas 24 stundas, uzglabājot 2 °C–8 °C temperatūrā, un 4 stundas, uzglabājot 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Thiotepa Riemser satur

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
- Aktīvā viela ir tiotepa. Viens flakons satur 15 mg tiotepas. Pēc izšķīdināšanas katrs ml satur 10 mg tiotepas (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
- Aktīvā viela ir tiotepa. Viens flakons satur 100 mg tiotepas. Pēc izšķīdināšanas katrs ml satur 10 mg tiotepas (10 mg/ml).

- Thiotepa Riemser nesatur citas sastāvdaļas.

Thiotepa Riemser ārējais izskats un iepakojums

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser ir balts kristālisks pulveris, kas tiek piegādāts stikla flakonā pa 15 mg tiotepas.

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser ir balts kristālisks pulveris, kas tiek piegādāts stikla flakonā pa 100 mg tiotepas.

Katrā kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Vācija

Ražotājs
HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
tiotepa

Izlasiet šos norādījumus pirms Thiotepa Riemser sagatavošanas un lietošanas.

1. IEPAKOJUMS

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser tiek piegādātas pa 15 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser tiek piegādātas pa 100 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Thiotepa Riemser pirms lietošanas ir jāizšķīdina un jāatšķaida.

2. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI ATKRITUMU LIKVIDĒŠANAI UN CITI NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS

Vispārēji
Ir jāievēro pareizas pretvēža līdzekļu lietošanas un iznīcināšanas procedūras. Veicot visas pārnešanas procedūras, ir stingri jāievēro aseptikas noteikumi; ieteicams darboties drošības zonā ar vertikālu lamināru gaisa plūsmu.
Tāpat kā lietojot citus citotoksiskos līdzekļus, sagatavojot un lietojot Thiotepa Riemser šķīdumus, ir jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas saskares ar ādu vai gļotādām. Nejaušas saskares gadījumā ar tiotepu var rasties lokālas reakcijas. Sagatavojot šķīdumu infūzijām, ieteicams uzvilkt cimdus. Ja tiotepa šķīdums nejauši saskaras ar ādu, āda nekavējoties kārtīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tiotepa nejauši saskaras ar gļotādām, tās kārtīgi jānoskalo ar ūdeni.

Thiotepa Riemser devas aprēķināšana
Thiotepa Riemser lieto dažādās devās kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pacientiem pirms tradicionālas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT) hematoloģisku slimību vai norobežotu audzēju ārstēšanai.
Thiotepa Riemser deva pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem ir norādīta atbilstoši HPCT veidam (autologa vai allogēna) un slimībai.

Devas pieaugušajiem

AUTOLOGA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m^2 dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m^2 dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

LIMFOMA
Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m^2 dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 300 mg/m^2 dienā (8,10 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
CENTRĀLĀS NERVU SISTĒMAS (CNS) LIMFOMA
Ieteicamā deva ir 185 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
MULTIPLĀ MIELOMA
Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m^2 dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 120 mg/m^2 dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā divas līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
KRŪTS VĒZIS
Ieteicamā deva ir robežās no 120 mg/m^2 dienā (3,24 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs līdz piecas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
CNS AUDZĒJI
Ieteicamā deva ir robežās no 125 mg/m^2 dienā (3,38 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā trīs līdz četras dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
OLNĪCU VĒZIS
Ieteicamā deva ir 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
DZIMUMŠŪNU AUDZĒJI
Ieteicamā deva ir robežās no 150 mg/m^2 dienā (4,05 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (6,76 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 185 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m^2 dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m^2 (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
LIMFOMA
Ieteicamā deva ir 370 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

MULTIPLĀ MIELOMA
Ieteicamā deva ir 185 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 185 mg/m^2 (5 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
LEIKOZE
Ieteicamā deva ir robežās no 185 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā) līdz 481 mg/m^2 dienā (13 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā vienu līdz divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 555 mg/m^2 (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
TALASĒMIJA
Ieteicamā deva ir 370 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 370 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Devas pediatriskiem pacientiem

AUTOLOGA HPCT

Norobežoti audzēji

Ieteicamā deva norobežotu audzēju gadījumā ir robežās no 150 mg/m^2 dienā (6 mg/kg dienā) līdz 350 mg/m^2 dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu divas līdz trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
CNS AUDZĒJI
Ieteicamā deva ir robežās no 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā) līdz 3 250 mg/m^2 dienā (14 mg/kg dienā), to ievadot vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms autologas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

ALLOGĒNA HPCT

Hematoloģiskas slimības

Ieteicamā deva hematoloģisku slimību gadījumā ir robežās no 125 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievadot vienas vai divu infūziju veidā katru dienu vienu līdz trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT atkarībā no kombinācijas ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m^2 (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
LEIKOZE
Ieteicamā deva ir 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
TALASĒMIJA
Ieteicamā deva ir robežās no 200 mg/m^2 dienā (8 mg/kg dienā) līdz 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
REZISTENTA CITOPĒNIJA
Ieteicamā deva ir 125 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu trīs dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 375 mg/m^2 (15 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.
ĢENĒTISKAS SLIMĪBAS
Ieteicamā deva ir 125 mg/m^2 dienā (5 mg/kg dienā), to ievada vienas infūzijas veidā katru dienu divas dienas pēc kārtas pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

SIRPJŠŪNU ANĒMIJA
Ieteicamā deva ir 250 mg/m^2 dienā (10 mg/kg dienā), to ievada, dienas devu dalot uz pusēm, divu infūziju veidā pirms allogēnas HPCT, nepārsniedzot kopējo maksimālo kumulatīvo devu 250 mg/m^2 (10 mg/kg) visas sagatavojošās terapijas laikā.

Šķīdināšana

Thiotepa Riemser 15 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser ir jāizšķīdina ar 1,5 ml sterila ūdens injekcijām.
Izmantojot šļirci, kurai pievienota adata, aseptiski ievelciet 1,5 ml sterila ūdens injekcijām.

Thiotepa Riemser 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Thiotepa Riemser ir jāizšķīdina ar 10 ml sterila ūdens injekcijām.
Izmantojot šļirci, kurai pievienota adata, aseptiski ievelciet 10 ml sterila ūdens injekcijām.

Injicējiet šļirces saturu flakonā caur gumijas aizbāzni.
Atvienojiet šļirci un adatu un samaisiet saturu, vairākas reizes pagrozot flakonu.
Drīkst lietot vienīgi bezkrāsainus šķīdumus, kas nesatur sīkas daļiņas. Atšķaidītie šķīdumi dažkārt var būt opalescējoši; šādus šķīdumus drīkst lietot.

Turpmāka atšķaidīšana infūzijas maisā
Pagatavotais šķīdums ir hipotonisks, un pirms lietošanas tas vēl jāatšķaida ar 500 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (1 000 ml, ja deva ir lielāka par 500 mg) vai ar attiecīgu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma daudzumu, lai iegūtu galīgo Thiotepa Riemser koncentrāciju 0,5 - 1 mg/ml robežās.

Ievadīšana
Pirms ievadīšanas ir jāpārbauda, vai Thiotepa Riemser šķīdums infūzijām nesatur daļiņas. Šķīdumi, kas satur sīkas daļiņas, ir jāiznīcina.

Šķīdumu infūzijām pacientiem jāievada, izmantojot infūziju sistēmu, kas aprīkota ar 0,2 µm sistēmā iestrādātu filtru. Filtrēšana nemaina šķīduma iedarbību.

Thiotepa Riemser ir jāievada aseptiski 2–4 stundu ilgas infūzijas veidā istabas temperatūrā (apmēram 25 °C) un parastā apgaismojumā.

Pirms un pēc katras infūzijas ilgkatetra sistēma ir jāizskalo ar aptuveni 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Iznīcināšana
Thiotepa Riemser ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.