

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed bit-trab fih 15 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni b' 1.5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull mL ta' soluzzjoni fih 10 mg thiotepa (10 mg/mL).

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed bit-trab fih 100 mg thiotepa.

Wara r-rikostituzzjoni b' 10 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull mL ta' soluzzjoni fih 10 mg thiotepa (10 mg/mL).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal-konċentrat).

Trab abjad kristallin.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Thiotepa Riemser huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali għall-kimoterapija oħrajn:

- bi jew mingħajr irradjazzjoni totali tal-gisem (TBI, *total body irradiation*), bħala trattament ta' kondizzjonament qabel trapjant alloġeniku jew awtologu ta' ċelluli ematopojetici proġenituri (HPCT, *haematopoietic progenitor cell transplantation*) f'mard ematologiku f'pazjenti adulti u pedjatriċi;
- meta jkunu xierqa dozi għoljin ta' kimoterapija b'appoġġ ta' HPCT għat-trattament ta' tumuri solidi f'pazjenti adulti u pedjatriċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-għoti ta' Thiotepa Riemser għandu jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' kondizzjonament qabel trapjant ta' ċelluli ematopojetici proġenituri.

Pożoloġija

Thiotepa Riemser jingħata b'dozi differenti, flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, f'pazjenti b'mard ematologiku jew b'tumuri solidi qabel HPCT.

Il-pożoloġija ta' Thiotepa Riemser hija rrapportata, f'pazjenti adulti u pedjatriċi, skont it-tip ta' HPCT (awtologu jew alloġeniku) u l-marda.

Adulti

HPCT AWTOLOGU

Mard ematologiku

Id-doża rakkomandata f'mard ematologiku tvarja minn 125 mg/m²/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 300 mg/m²/jum (8.10 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn 2 sa 4 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 900 mg/m² (24.32 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LIMFOMA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m²/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 300 mg/m²/jum (8.10 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn 2 sa 4 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 900 mg/m² (24.32 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LIMFOMA TAS-SISTEMA NERVUŻA ĊENTRALI (CNS, *central nervous system*)

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal jumejn konsekuttivi qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m²/jum (4.05 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m² (20.27 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

Tumuri solidi

Id-doża rakkomandata f'tumuri solidi tvarja minn 120 mg/m²/jum (3.24 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn 2 sa 5 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 800 mg/m² (21.62 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

KANĊER TAS-SIDER

Id-doża rakkomandata tvarja minn 120 mg/m²/jum (3.24 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn 3 sa 5 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 800 mg/m² (21.62 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TUMURI TAS-CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m²/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn 3 sa 4 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m² (20.27 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

KANĊER TAL-OVARJI

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata f'jumejn konsekuttivi qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 500 mg/m² (13.51 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TUMURI TAĊ-ĊELLULI ĠERMINALI

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m²/jum (4.05 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m² (20.27 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

HPCT ALLOĠENIKU

Mard ematologiku

Id-doża rakkomandata f'mard ematologiku tvarja minn 185 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) sa 481 mg/m²/jum (13 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn jum sa 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 555 mg/m² (15 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LIMFOMA

Id-doża rakkomandata f'limfoma hija ta' 370 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 185 mg/m² (5 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 185 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) sa 481 mg/m²/jum (13 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn ġurnata sa jumejn konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 555 mg/m² (15 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TALASSEMIJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 370 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

Popolazzjoni pedjatrika

HPCT AWTOLOGU

Tumuri solidi

Id-doża rakkomandata f'tumuri solidi tvarja minn 150 mg/m²/jum (6 mg/kg/jum) sa 350 mg/m²/jum (14 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn jumejn sa 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 1 050 mg/m² (42 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TUMURI TAS-CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) sa 350 mg/m²/jum (14 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 1 050 mg/m² (42 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

HPCT ALLOĠENIKU

Mard ematologiku

Id-doża rakkomandata f'mard ematologiku tvarja minn 125 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn ġurnata sa 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 375 mg/m² (15 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum li jingħataw qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TALASSEMIJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 200 mg/m²/jum (8 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw qabel HPCT alloġeniku mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

ĊITOPENIJA LI MA RRISPONDIETX GHAT-TRATTAMENT

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 375 mg/m² (15 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

MARD ĠENETIKU

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal jumejn konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

ANEMIJA TAĊ-ĊELLULA SICKLE

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment renali. Peress li thiotepa u l-metaboliti tiegħu ma tantx jitneħħew fl-awrina, mhuwiex rakkomandat tibdil fid-doża f'pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa jew moderata. Madankollu, hija rakkomandata kawtela (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Thiotepa ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Peress li thiotepa huwa prinċipalment metabolizzat permezz tal-fwied, hija meħtieġa attenzjoni meta thiotepa jintuża f'pazjenti b'indeboliment eżistenti minn qabel tal-funzjoni tal-fwied, b'mod speċjali f'dawk b'indeboliment epatiku sever. It-tibdil fid-doża mhuwiex rakkomandat għal bidliet temporanji tal-parametri epatici (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

L-ġhoti ta' thiotepa ma ġiex investigat speċifikament f'pazjenti anzjani. Madankollu, fi studji kliniċi, proporzjon mill-pazjenti li kellhom 'il fuq minn 65 sena rċewew l-istess doża kumulattiva bħal pazjenti oħrajn. Ma tqiesx li kienu meħtieġa aġġustamenti fid-doża.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Thiotepa Riemser huwa għal użu ġol-vini. Għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat bħala infużjoni ġol-vini ta' 2-4 sigħat permezz ta' kateter ġo vina ċentrali.

Kull kunjett ta' 15 mg thiotepa għandu jiġi rikostitwit b'1.5 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Kull kunjett ta' 100 mg thiotepa għandu jiġi rikostitwit b'10 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Il-volum totali ta' kunjetti rikostitwiti li jridu jingħataw għandhom jiġu dilwiti aktar b'500 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride qabel jingħata (1 000 mL jekk id-doża hi oghla minn 500 mg). F'pazjenti pedjatriċi, jekk id-doża hi inqas minn 250 mg, jista' jintuża volum xieraq ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' Thiotepa Riemser ta' bejn 0.5 u 1 mg/mL. Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u aktar dilwizzjoni qabel ma jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Jistgħu jsehhu reazzjonijiet topiċi assoċjati ma' esponiment aċċidentali għal thiotepa. Għalhekk, huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti waqt it-thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa tmiss aċċidentalment mal-ġilda, il-ġilda għandha minnufih tinħasel sew bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa jmiss aċċidentalment ma' membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħhalu sew bl-ilma (ara sezzjoni 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva.

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

L-użu konkomitanti mal-vaċċin tad-deni l-isfar u ma' vaċċini b'virusis u batterja ħajjin (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-konsegwenza ta' trattament b'thiotepa bid-doża u l-iskeda rakkomandati hija majelosoppressjoni qawwija, li ssehh fil-pazjenti kollha. Jistgħu jiżviluppaw granulocitopenija, tromboцитopenija, anemija severi jew kwalunkwe taħlita tagħhom. Għandu jsir għadd komplut tad-demmm frekwenti, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm differenzjali, u l-għadd tal-plejtlits matul it-trattament u sakemm il-pazjent jirkupra. L-appoġġ tal-plejtlits u taċ-ċelluli homor tad-demmm, kif ukoll l-użu ta' fatturi ta' tkabbir bħall-fattur li jstimula l-kolonji ta' Granuloċiti (G-CSF, *Granulocyte-colony stimulating factor*), għandhom jintużaw kif indikat medikalment. Huwa rakkomandat l-għadd kuljum taċ-ċelluli bojod tad-demmm u tal-plejtlits waqt it-terapija b'thiotepa u wara t-trapjant għal mill-inqas 30 jum.

L-użu profilattiku jew empiriku ta' anti-infettivi (batteriči, fungali, virali) għandu jiġi kkunsidrat għall-prevenzjoni u l-immaniġġjar ta' infezzjonijiet waqt il-perjodu newtopeniku.

Thiotepa ma' giex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Peress li thiotepa huwa prinċipalment metabolizzat permezz tal-fwied, hija meħtieġa attenzjoni meta thiotepa jintuża f'pazjenti b'indeboliment eżistenti minn qabel tal-funzjoni tal-fwied, b'mod speċjali f'dawk b'indeboliment epatiku sever. Meta jkun qed jingħata trattament lil pazjenti bħal dawn huwa rakkomandat li t-transaminase fis-serum, l-alkaline phosphatase u l-bilirubina jiġu ċċekkjati b'mod regolari wara t-trapjant, għall-iskoperta bikrija ta' epatotossicità.

Dawk il-pazjenti li jkunu rċewew terapija preċedenti bir-raġġi, akbar minn jew ugwali għal tliet ċikli ta' kimoterapija, jew trapjant preċedenti ta' ċelluli progenituri jistgħu jkunu f'riskju oġġla ta' mard epatiku veno-okklussiv (ara sezzjoni 4.8).

Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'passat ta' mard tal-qalb, u l-funzjoni kardijaka għandha tiġi ssorveljata b'mod regolari fil-pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw thiotepa.

Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'passat ta' mard renali u għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni renali waqt it-terapija b'thiotepa.

Thiotepa jista' jikkawża tossicità pulmonari li tista' tiżdied mal-effetti kkawżati minn sustanzi ċitotossiči oħrajn (busulfan, fludarabine u cyclophosphamide) (ara sezzjoni 4.8).

Irradjazzjoni preċedenti tal-moħħ jew irradjazzjoni kranjospinali jistgħu jikkontribwixxu għal reazzjonijiet tossiči severi (eż. enċefalopatija).

Ir-riskju akbar ta' tumor malinn sekondarju b'thiotepa, sustanza karċinoġenika magħrufa fil-bniedem, għandu jiġi spjegat lill-pazjent.

L-użu konkomitanti ma' vaċċini ħajjin attenwati (minbarra vaċċini tad-deni l-isfar), phenytoin u fosphenytoin mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Thiotepa m'għandux jingħata fl-istess waqt ma' cyclophosphamide meta ż-żewġ prodotti mediċinali jkunu preżenti fl-istess trattament ta' kondizzjonament. Thiotepa Riemser għandu jingħata wara li titlesta kwalunkwe infużjoni ta' cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.5).

Waqt l-użu konkomitanti ta' thiotepa u inibituri ta' CYP2B6 jew CYP3A4, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni klinikament (ara sezzjoni 4.5).

Bħall-bieċa l-kbira tas-sustanzi alkilanti, thiotepa jista' jfixxkel il-fertilità maskili jew femminili. Il-pazjenti maskili għandhom jistaqsu dwar il-krijopreservazzjoni tal-isperma qabel jibdew it-terapija u m'għandhomx inisslu tfal waqt it-trattament u matul is-sena ta' wara li jieqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet speċifiċi ma' thiotepa

M'għandhomx jingħataw vaċċini b'virusis u batterja ħajjin lil pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu sustanza kimoterapewtika immunosoppressiva u għandhom jgħaddu mill-inqas tliet xhur bejn il-waqfien tat-terapija u l-ġħoti ta' tilqim.

Thiotepa jidher li huwa metabolizzat permezz ta' CYP2B6 u CYP3A4. L-ġħoti flimkien ma' inibituri ta' CYP2B6 (pereżempju clopidogrel u ticlopidine) jew CYP3A4 (pereżempju antifungali azole, makrolidi bħal erythromycin, clarithromycin, telithromycin, u inibituri ta' protease) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' thiotepa fil-plażma u potenzjalment inaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-metabolit attiv TEPA. L-ġħoti flimkien ta' indutturi taċ-ċitokroma P450 (bħal rifampicin, carbamazepine, phenobarbital) jista' jżid il-metaboliżmu ta' thiotepa li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-metabolit attiv fil-plażma. Għaldaqstant, waqt l-użu konkomitanti ta' thiotepa u dawn il-prodotti mediċinali, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni klinikament.

Thiotepa huwa inibitur dgħajef għal CYP2B6, u minħabba f'hekk jista' potenzjalment iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sustanzi metabolizzati permezz ta' CYP2B6, bħal ifosfamide, tamoxifen, bupropion, efavirenz u cyclophosphamide. CYP2B6 jikkatalizza l-konverżjoni metabolika ta' cyclophosphamide għall-forma attiva tiegħu 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP) u l-ġħoti flimkien ta' thiotepa jista' għalhekk iwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' 4-OHCP attiv. Għalhekk, għandu jsir monitoraġġ kliniku waqt l-użu konkomitanti ta' thiotepa u dawn il-prodotti mediċinali.

Kontraindikazzjonijiet ta' użu konkomitanti

Vaċċin tad-deni l-isfar: riskju ta' mard fatali ġeneralizzat ikkawżat mill-vaċċin.

B'mod aktar ġenerali, vaċċini b'virusis u batterja ħajjin m'għandhomx jingħataw lil pazjent li jkun qed jingħata sustanza kimoterapewtika immunosoppressiva u għandhom jgħaddu mill-inqas tliet xhur bejn il-waqfien tat-terapija u l-ġħoti ta' tilqim.

Użu konkomitanti mhux rakkomandat

Vaċċini ħajjin attenwati (minbarra d-deni l-isfar): riskju ta' mard sistemiku, possibbilment fatali. Dan ir-riskju jiżdied f'individwi li diġà huma immunosoppressi minħabba l-mard sottostanti tagħhom.

Minflok għandu jintuża vaċċin b'virus mhux attiv, kull meta jkun possibbli (poljomijelite).

Phenytoin: riskju ta' tahrix ta' konvulżjonijiet li jirriżultaw mit-tnaqqis tal-assorbiment diġestiv ta' phenytoin minn prodott mediċinali ċitotossiku jew riskju ta' żieda ta' tossiċità u telf tal-effikaċja tal-prodott mediċinali ċitotossiku minħabba żieda fil-metaboliżmu epatiku permezz ta' phenytoin.

Użu konkomitanti li għandu jiġi kkunsidrat

Ciclosporine, tacrolimus: immunosoppressjoni eċċessiva b'riskju ta' limfoproliferazzjoni.

Sustanzi kimoterapewtiċi alkilanti, inkluż thiotepa, jinibixxu l-pseudocholinesterase fil-plażma b'35% sa 70%. L-azzjoni ta' succinyl-choline tista' tiġi mtawwla b'5 minuti sa 15-il minuta.

Thiotepa m'għandux jinghata fl-istess waqt ma' cyclophosphamide meta ż-żewġ prodotti mediċinali jkunu preżenti fl-istess trattament ta' kondizzjonament. Thiotepa Riemser għandu jinghata wara li titlesta kwalunkwe infużjoni b'cyclophosphamide.

L-użu konkomitanti ta' thiotepa u sustanzi majelosoppressivi jew majelotossiċi oħrajn (jiġifieri cyclophosphamide, melphalan, busulfan, fludarabine, treosulfan) jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi minhabba l-profilu simili ta' tossiċità ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Interazzjoni komuni għall-prodotti mediċinali ċitotossiċi kollha

Minhabba ż-żieda fir-riskju trombotiku f'każ ta' tumor malinn, l-użu ta' trattament kontra l-koagulazzjoni huwa frekwenti. Il-varjabbiltà individwali għolja tal-istat ta' koagulazzjoni waqt il-preżenza ta' tumor malinn, u l-interazzjoni potenzjali bejn l-antikoagulanti orali u l-kimoterapija kontra l-kanċer jehtieġu, jekk jiġi deċiż li l-pazjent għandu jinghata trattament orali kontra l-koagulazzjoni, li tiżdied il-frekwenza tal-monitoraġġ tal-INR (Poporzjoni Normalizzat Internazzjonali - *International Normalised Ratio*).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 xhur wara li jieqaf it-trattament. Għandu jsir test tat-tqala qabel ma jinghata bidu għat-trattament. Pazienti rġiel m'għandhomx inisslu tfal waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara li jieqaf it-trattament (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' thiotepa waqt it-tqala. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku thiotepa, bħall-bieċa l-kbira tas-sustanzi alkilanti, intwera li jikkawża l-mewt tal-embriju u l-fetu u teratoġenicità (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, thiotepa huwa kontraindikat waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk thiotepa/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-proprietajiet farmakoloġiċi u t-tossiċità potenzjali tiegħu għat-trabi tat-twelid/trabi li qegħdin jiġu mreddghin min-nisa, it-treddigh huwa kontraindikat waqt it-trattament b'thiotepa.

Fertilità

Bħall-bieċa l-kbira tas-sustanzi alkilanti, thiotepa jista' jfixxkel il-fertilità maskili jew femminili. Il-pazienti maskili għandhom jistaqsu dwar il-krijopreservazzjoni tal-isperma qabel jibdwu it-terapija (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Thiotepa Riemser għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Huwa probabbli li ċerti reazzjonijiet avversi ta' thiotepa bħal sturdament, uġiġħ ta' ras u vista m'ajpra jistgħu jaffettwaw dawn il-funzjonijiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' thiotepa ġiet eżaminata permezz ta' revizzjoni tal-avvenimenti avversi rrapportati f'*data* ppubblikata minn studji kliniċi. F'dawn l-istudji, total ta' 6 588 pazjent adult u 902 pazjenti pedjatriċi irċewu thiotepa għat-trattament ta' kondizzjonament qabel it-trapjant ta' ċelluli ematopojetiki progenituri.

Tossicitajiet serji li jinvolvu s-sistema ematoloġika, epatika u respiratorja ġew ikkunsidrati bħala konsegwenzi mistennija tal-kors ta' kondizzjonament u tal-proċess ta' trapjant. Dawn jinkludu infezzjoni u *Graft-versus host disease* (GVHD) li, għalkemm mhumieq relatati b'mod dirett, kienu l-kawżi ewlenin ta' morbidità u mortalità, l-aktar f'HPCT alloġeniku.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rrappurtati waqt trattamenti differenti ta' kondizzjonament inkluż thiotepa huma: infezzjonijiet, ċitopenija, GvHD akuta u GvHD kronika, disturbi gastrointestinali, ċistite emorragika, u infjammazzjoni tal-mukoża.

Lewkoenċefalopatija

Każijiet ta' lewkoenċefalopatija ġew osservati wara t-trattament b'thiotepa f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kienu rċivew kimoterapija multipli fil-passat, li jinkludu methotrexate u radjuterapija. Xi każijiet kellhom riżultat fatali.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Adulti

Ir-reazzjonijiet avversi meqjusa mill-inqas possibbilment relatati ma' trattament ta' kondizzjonament li jkun fih thiotepa, irrappurtati f'pazjenti adulti bħala aktar minn każ iżolat, huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari hafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Żieda fis-suxxettibbiltà għal infezzjoni Sepsis		Sindromu ta' xokk tossiku	
Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Tumur malinn sekondarju relatat mat-trattament		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Lewkopenija Tromboċitopenija Newtrogenija bid-deni Anemija Panċitopenija Granuloċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Graft versus host disease</i> akuta <i>Graft versus host disease</i> kronika	Sensittività eċċessiva		
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola pitwitarja		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Anoressija Nuqqas ta' aptit Iperglicemija			

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi psikjatriċi	Stat konfuż Bidliet fl-istat mentali	Ansjetà	Delirju Nervożità Alluċinazzjoni Aġitazzjoni	
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Uġiġh ta' ras Vista mċajpra Enċefalopatija Konvulżjoni Parasteżija	Anewriżma intrakranjali Disturb ekstrapiramidali Disturb konokxittiv Emorraġija ċerebrali		Lewkoenċefalopatija
Disturbi fl-ghajnejn	Konguntivite	Katarretti		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smiġh Ototossicità Żanżin fil-widnejn			
Disturbi fil-qalb	Arritmija	Takikardija Insuffiċjenza kardijaka	Kardjomijopatija Mijokardite	
Disturbi vaskulari	Limfoedima Pressjoni għolja	Emorraġija Embolizmu		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sindromu ta' pnemonja idjopatika Epistassi	Edima pulmonari Sogħla Pulmonite	Ipoksja	
Disturbi gastrointestinali	Nawsja Stomatite Esofagite Rimettar Dijarea Dispepsja Uġiġh addominali Enterite Kolite	Stitikezza Perforazzjoni gastrointestinali Ileus	Ulċera gastrointestinali	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Marda veno-okklussiva tal-fwied Epatomegalija Suffeġra			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx Hakk Alopeċja	Eritema	Distrib fil-pigmentazzjoni Psorjasi eritrodermika	Reazzjonijiet tossiċi severi tal-ġilda li jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġh fid-dahar Majalgja Artralġja			

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	Ċistite emorraġika	Disurja Oligurja Insuffiċjenza renali Ċistite Ematurja		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Azoospermja Amenorreja Emorraġija vaġinali	Sintomi menopawżali Infertilità femminili Infertilità maskili		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni Astenja Tregħid Edima ġeneralizzata Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni Ugħi fis-sit tal-injezzjoni Infjammazzjoni tal-mukoża	Insuffiċjenza ta' diversi organi Ugħi		
Investigazzjoni	Żieda fil-piż Żieda fil-bilirubina fid-dem Żieda ta' transaminases Żieda fl-amylase fid-dem	Żieda fil-kreatinina fid-dem Żieda fil-urea fid-dem Żieda fil-gamma-glutamyltransferase Żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem Żieda fl-aspartate aminotransferase		

Popolazzjoni pedjatrika

Ir-reazzjonijiet avversi meqjusa mill-inqas possibbilment relatati ma' trattament ta' kondizzjonament li jkun fih thiotepa, irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi bħala aktar minn każ iżolat, huma elenkati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari hafna ($< 1/10\,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux maghruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Żieda fis-suxxettibbiltà għal infezzjoni Sepsis	Purpura tromboċitopenika	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)		Tumur malinn sekondarju relatat mat-trattament	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija Newtrogenija bid-deni Anemija Panċitopenija Granuloċitopenija		
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Graft versus host disease</i> akuta <i>Graft versus host disease</i> kronika		
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola pitwitarja Ipogonadiżmu Tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola tat-tirojde		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija Iperglicemija		
Disturbi psikjatriċi	Bidliet fl-istat mentali	Disturb fil-mohh minhabba kundizzjoni medika generali	
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras Enċefalopatija Konvulżjoni Emorragija ċerebrali Nuqqas ta' memorja Paresi	Atassja	Lewkoenċefalopatija
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigh		
Disturbi fil-qalb	Waqfien kardijaku	Insuffiċjenza kardjovaskulari Insuffiċjenza kardijaka	
Disturbi vaskulari	Emorragija	Pressjoni għolja	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Pulmonite	Sindromu ta' pnemonja idjopatika Emorragija pulmonari Edima pulmonari Epistassi Ipoksja Waqfien respiratorju	Pressjoni għolja fl-arterji pulmonari

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux maghruf
Disturbi gastrointestinali	Nawsja Stomatite Rimettar Dijarea Ugħigh addominali	Enterite Ostruzzjoni intestinali	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Marda veno-okklussiva tal-fwied	Insuffiċjenza tal-fwied	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx Eritema Tqaxxir Disturb fil-pigmentazzjoni		Reazzjonijiet tossiċi severi tal-ġilda li jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ittardjar fit-tkabbir		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Disturbi tal-bużżieqa tal-awrina	Insuffiċjenza renali Ċistite emorragika	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni Infjammazzjoni tal-mukoża Ugħigh Insuffiċjenza ta' diversi organi		
Investigazzjoni	Żieda fil-bilirubina fid-demm Żieda ta' transaminases Żieda fil-kreatinina fid-demm Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alanine aminotransferase	Żieda fil-urea fid-demm Elettroliti fid-demm mhux normali Proporzjon tal-ħin ta' prothrombin miżjud	

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza b'doži eċċessivi ta' thiotepa. L-aktar reazzjonijiet avversi importanti mistennija f'każ ta' doża eċċessiva huma majeloablazzjoni u panċitopenija. M'hemmx antidotu maghruf għal thiotepa.

L-istat ematoloġiku jeħtieġ li jiġi mmonitorjat bir-reqqa u miżuri vigorużi ta' appoġġ għandhom jiġu stabbiliti kif indikat medikalment.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi alkilanti, Kodiċi ATC: L01AC01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Thiotepa huwa sustanza ċitotossika polifunzjonali relatata kimikament u farmakoloġikament mal-mustarda tan-nitroġenu. L-azzjoni radjumimetika ta' thiotepa hija maħsuba li ssehh permezz tar-rilaxx ta' radikali ta' ethylene imine li, bħal fil-każ ta' terapija bir-raġġi, ifixkel it-tagħqid tad-DNA, eż. permezz tal-alkilazzjoni ta' guanine fl-N-7, biex b'hekk ikisser l-irbit bejn il-baži ta' purine u z-zokkor u jllibera l-guanine alkilat.

Effikaċja klinika u sigurtà

It-trattament ta' kondizzjonament għandu jipprovdi ċitoriduzzjoni u idealment l-eliminazzjoni tal-marda. Thiotepa għandu l-ablazzjoni tal-mudullun bħala t-tossiċità li tillimita d-doża, li tippermetti zieda sinifikanti fid-doża bl-infużjoni ta' HPCT awtologu. F'HPCT alloġeniku, it-trattament ta' kondizzjonament għandu jkun immunosoppressiv u majeloablattiv biżżejjed biex jegħleb ir-rifjut tat-trapjant. Minhabba l-karatteristiċi ferm majeloablattivi tiegħu, thiotepa jżid l-immunosoppressjoni u l-majeloablazzjoni tar-riċevitur, biex b'hekk isahha it-trapjant; dan jikkumpensa għat-telf tal-effetti ta' GvL relatati ma' GvHD. Bħala sustanza alkilanti, thiotepa jipproduċi l-aktar inibizzjoni profonda tat-tkabbir taċ-ċelluli tat-tumur *in vitro* bl-inqas zieda fil-konċentrazzjoni tal-prodott mediċinali. Minhabba fin-nuqqas ta' tossiċità ekstrema minkejja l-eskalazzjoni tad-doża 'il fuq mid-doži majelotossiċi, thiotepa ilu jintuża għal għexieren ta' snin flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn għall-kimoterapija qabel HPCT awtologu u alloġeniku. Ir-riżultati ta' studji kliniċi ppublikati li jappoġġjaw l-effikaċja ta' thiotepa huma mqassra:

HPCT AWTOLOGU

Mard ematoloġiku

Trapjant taċ-ċelluli: Trattamenti ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa wrew li huma majeloablattivi.

Sopravivenza mingħajr il-marda (DFS, disease free survival): Ġiet irrappurtata għal madwar 43% wara hames snin, li jikkonferma li t-trattamenti ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT awtologu huma strateġiji terapewtiċi effettivi għat-trattament ta' pazjenti b'mard ematoloġiku.

Rikaduta: Fit-trattamenti kollha ta' kondizzjonament li fihom thiotepa, ir-rati ta' rikaduta wara aktar minn sena ġew irrappurtati li huma ta' 60% jew inqas, li kien meqjus mit-tobba bħala l-limitu li jagħti prova tal-effikaċja. F'xi wħud mit-trattamenti ta' kondizzjonament evalwati, ġew irrappurtati wkoll rati ta' rikaduta aktar baxxi minn 60% wara 5 snin.

Sopravivenza globali (OS, oversall survival): L-OS varjat minn 29% sa 87% b'segwitu li jvarja minn 22 sa 63 xahar.

Mortalità relatata mal-kors (RRM, regimen related mortality) u mortalità relatata mat-trapjant (TRM, transplant related mortality): Ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 2.5% sa 29%. Il-valuri ta' TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 21% wara sena, li jikkonferma s-sigurtà tat-trattament ta' kondizzjonament li fih thiotepa għal HPCT awtologu f'pazjenti adulti b'mard ematoloġiku.

Tumuri solidi

Trapjant taċ-ċelluli: Trattamenti ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa intwerew li huma majeloablattivi.

Sopravivenza mingħajr il-marda (DFS, disease free survival): Il-persentaġġi rrappurtati b'perjodi ta' segwitu ta' aktar minn sena jikkonfermaw li trattamenti ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT awtologu huma għażliet effettivi għat-trattament ta' pazjenti b'tumuri solidi.

Rikaduta: Fit-trattamenti kollha ta' kondizzjonament li fihom thiotepa, ir-rati ta' rikaduta wara aktar minn sena ġew irrappurtati li huma inqas minn 60%, li kien meqjus mit-tobba bħala l-limitu li jagħti prova tal-effikaċja. F'ċerti każi, ġew irrappurtati rati ta' rikaduta ta' 35% u ta' 45% wara 5 snin u 6 snin rispettivament.

Sopravivenza globali: L-OS varjat minn 30% sa 87% b'segwitu li jvarja minn 11.7 sa 87 xahar.

Mortalità relatata mal-kors (RRM, regimen related mortality) u mortalità relatata mat-trapjant (TRM, transplant related mortality): Ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 0% sa 2%. Il-valuri ta'

TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 7.4% li jikkonfermaw is-sigurtà tat-trattament ta' kondizzjonament li jinkludi thiotepa għal HPCT awtologu f'pazjenti adulti b'tumuri solidi.

HPCT ALLOGENIKU

Mard ematologiku

Trapjant tač-ċelluli: It-trapjant inkiseb (92%-100%) fit-trattamenti kollha ta' kondizzjonament irrappurtati u gie kkunsidrat li sehh fiż-żmien mistenni. Għaldaqstant jista' jigi konkluż li t-trattamenti ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa huma majeloablattivi.

GvHD (graft versus host disease): It-trattamenti kollha ta' kondizzjonament evalwati żguraw inċidenza baxxa ta' GvHD akuta ta' grad III-IV (minn 4% sa 24%).

Sopravivenza mingħajr il-marda (DFS, disease free survival): Persentaġġi rrappurtati b'perjodi ta' segwitu ta' aktar minn sena u sa 5 snin jikkonfermaw li trattamenti ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa wara HPCT alloġeniku huma għażliet effettivi għat-trattament ta' pazjenti b'mard ematologiku.

Rikaduta: Fit-trattamenti kollha ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa, ir-rati ta' rikaduta wara aktar minn sena ġew irrappurtati li huma inqas minn 40% (li kien meqjus mit-tobba bħala l-limitu li jagħti prova tal-effikaċja). F'ċerti każi, rati ta' rikaduta ta' inqas minn 40% ġew irrappurtati wkoll wara 5 snin u 10 snin.

Sopravivenza globali: L-OS varjat minn 31% sa 81% b'segwitu li jvarja minn 7.3 sa 120 xahar.

Mortalità relatata mal-kors (RRM, regimen related mortality) u mortalità relatata mat-trapjant (TRM, transplant related mortality): Ġew irrappurtati valuri baxxi, li jikkonfermaw s-sigurtà tat-trattamenti ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa għal HPCT alloġeniku f'pazjenti adulti b'mard ematologiku.

Popolazzjoni pedjatrika

HPCT AWTOLOGU

Tumuri solidi

Trapjant tač-ċelluli: Dan inkiseb bil-korsijiet kollha ta' kondizzjonament irrappurtati li jinkludu thiotepa.

Sopravivenza mingħajr il-marda (DFS, disease free survival): B'segwitu ta' 36 sa 57 xahar, DFS varjat minn 46% sa 70% fl-istudji rrappurtati. Meta wiehed iqis li l-pazjenti kollha kienu ttrattati għal tumuri solidi ta' riskju għoli, ir-riżultati ta' DFS jikkonfermaw li t-trattamenti ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT awtologu huma strateġiji terapewtiċi effettivi għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi.

Rikaduta: Fil-korsijiet ta' kondizzjonament kollha rrappurtati li fihom thiotepa, ir-rati ta' rikaduta minn 12 sa 57 xahar kienu jvarjaw minn 33% sa 57%. Meta wiehed iqis li l-pazjenti kollha jbatu minn tumuri solidi ta' rikorrenza jew ta' pronjosi batuta, dawn ir-rati jappoġġjaw l-effikaċja tal-korsijiet ta' kondizzjonament ibbażati fuq thiotepa.

Sopravivenza globali (OS, oversall survival): L-OS varjat minn 17% sa 84% b'segwitu li jvarja minn 12.3 sa 99.6 xhur.

Mortalità relatata mal-kors (RRM, regimen related mortality) u mortalità relatata mat-trapjant (TRM, transplant related mortality): Ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 0% sa 26.7%. Il-valuri TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 18% li jikkonfermaw is-sigurtà ta' trattamenti ta' kondizzjonament li jinkludu thiotepa għal HPCT awtologu f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi.

HPCT ALLOGENIKU

Mard ematologiku

Trapjant tač-ċelluli: Dan inkiseb bil-korsijiet ta' kondizzjonament kollha evalwati li jinkludu thiotepa b'rata ta' suċċess ta' 96% - 100%. L-irkupru ematologiku huwa fiż-żmien mistenni.

Sopravivenza mingħajr il-marda (DFS, disease free survival): Ġew irrappurtati persentaġġi ta' 40% - 75% b'segwitu ta' aktar minn sena. Ir-riżultati ta' DFS jikkonfermaw li trattamenti ta' kondizzjonament li fihom thiotepa wara HPCT alloġeniku huma strateġiji terapewtiċi effettivi għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'mard ematologiku.

Rikaduta: Fil-korsijiet ta' kondizzjonament kollha rrappurtati li fihom thiotepa, ir-rata ta' rikaduta kienet fil-firxa ta' 15% - 44%. Din id-data tappoġġja l-effikaċja ta' korsijiet ta' kondizzjonament ibbażati fuq thiotepa fil-mard ematologiku kollu.

Sopravvivenza globale (OS, overall survival): L-OS varjat minn 50% sa 100% b'segwitu li jvarja minn 9.4 sa 121 xahar.

Mortalità relatata mal-kors (RRM, regimen related mortality) u mortalità relatata mat-trapjant (TRM, transplant related mortality): Ġew irrappurtati valuri ta' RRM li jvarjaw minn 0% sa 2.5%. Il-valuri ta' TRM kienu jvarjaw minn 0% sa 30% li jikkonfermaw is-sigurtà tat-trattament ta' kondizzjonament li jinkludi thiotepa għal HPCT alloġeniku f'pazjenti pedjatriċi b'mard ematoloġiku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Thiotepa huwa assorbit b'mod mhux affidabbli mill-passaġġ gastrointestinali: in-nuqqas ta' stabbiltà fl-aċidu ma jippermettix li thiotepa jingħata oralment.

Distribuzzjoni

Thiotepa huwa kompost lipofiliku hafna. Wara l-ġhoti ġol-vini, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanza attiva joqogħdu f'mudell ta' żewġ kompartimenti b'fażi ta' distribuzzjoni rapida. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' thiotepa huwa kbir u ġie rrappurtat li jvarja minn 40.8 L/m² sa 75 L/m², li jindika distribuzzjoni fl-ilma kollu tal-ġisem. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' thiotepa jidher indipendenti mid-doża amministrata. Il-frazzjoni li ma tintrabatx mal-proteini fil-plażma hija ta' 70-90%; ġie rrappurtat irbit insinifikanti ta' thiotepa ma' gamma globulin u rbit minimu mal-albumin (10-30%).

Wara l-ġhoti minn ġol-vini, l-esponiment tas-CSF għall-prodott mediċinali huwa kważi ekwivalenti għal dak miksub fil-plażma; il-proporzjon medju ta' AUC fis-CSF għall-plażma għal thiotepa huwa 0.93. L-konċentrazzjonijiet fis-CSF u fil-plażma ta' TEPA, l-ewwel metabolit attiv irrappurtat ta' thiotepa, jaqbzu l-konċentrazzjonijiet tal-kompost oriġinali.

Bijotrasformazzjoni

Thiotepa jgħaddi minn metabolizmu epatiku rapidu u estensiv u jistgħu jinstabu metaboliti fl-awrina fi żmien siegħa wara l-infużjoni. Il-metaboliti huma sustanzi alkilanti attivi iżda r-rwol li jaqdu fl-attività ta' thiotepa kontra t-tumuri għadu jrid jiġi ċċarat. Thiotepa jgħaddi minn desulfurazzjoni ossidattiva permezz tal-familji ta' isoenzimi taċ-ċitokroma P450 CYP2B u CYP3A għall-metabolit maġġuri u attiv TEPA (triethylenephosphoramidate). L-ammont totali mneħhi ta' thiotepa u l-metaboliti identifikati tiegħu huwa responsabbli għal 54-100% tal-attività alkilanti totali, li jindika l-preżenza ta' metaboliti alkilanti oħrajn. Waqt il-konverżjoni ta' konjugati ta' GSH għal konjugati ta' N-acetylcysteine, jiffurmaw konjugati ta' GSH, cysteinylglycine, u cysteine. Dawn il-metaboliti ma jinstabux fl-awrina, u, jekk jiffurmaw, probabbilment jitneħhew fil-bili jew bħala metaboliti intermedji kkonvertiti rapidament f'thiotepa-mercapturate.

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' thiotepa kienet tvarja minn 11.4 sa 23.2 L/h/m². Il-half-life tal-eliminazzjoni kienet tvarja minn 1.5 sa 4.1 sigħat. Il-metaboliti identifikati TEPA, monochlorotepa u thiotepa-mercapturate kollha jitneħhew fl-awrina. It-tneħħija fl-awrina ta' thiotepa u ta' TEPA tkun kważi kompluta wara 6 u 8 sigħat rispettivament. L-irkupru medju fl-awrina ta' thiotepa u l-metaboliti tiegħu huwa ta' 0.5% għall-prodott mediċinali mhux mibdul u għal monochlorotepa, u ta' 11% għal TEPA u thiotepa-mercapturate.

Linearità/nuqqas ta' linearità

M'hemmx evidenza ċara ta' saturazzjoni ta' mekkaniżmi ta' tneħħija metabolika f'dożi għolja ta' thiotepa.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' thiotepa f'dożi għoljin fi tfal ta' età bejn sentejn u 12-il sena ma tidhirx li tvarja minn dik irrappurtata fi tfal li jirċievu 75 mg/m² jew fl-adulti li jirċievu dożi simili.

Indeboliment renali

L-effetti ta' indeboliment renali fuq l-eliminazzjoni ta' thiotepa ma ġewx evalwati.

Indeboliment epatiku

L-effetti ta' indeboliment epatiku fuq il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta' thiotepa ma ġewx evalwati.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sar l-ebda studju konvenzjonali dwar l-effett tossiku akut u minn dozi ripetuti.

Thiotepa intwera li għandu effett tossiku fuq il-ġeni *in vitro* u *in vivo*, u li jżid ir-riskju ta' kanċer fil-ġrieden u l-firien.

Thiotepa intwera li jfixxkel il-fertilità u jinterferixxi mal-produzzjoni tal-isperma fil-ġrieden maskili, u li jfixxkel il-funzjoni tal-ovarji fil-ġrieden femminili. Kien teratoġeniku fil-ġrieden u fil-firien, u letali għall-fetu fil-fniek. Dawn l-effetti dehru b'dozi aktar baxxi minn daww użati fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Xejn.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Thiotepa Riemser mhuwiex stabbli f'ambjent aċiduż.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni: 18-il xahar

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni: 24-il xahar

Wara r-rikostituzzjoni

Intweriet stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni għal 8 sigħat meta jinżamm maħżun f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C.

Wara d-dilwizzjoni

Intweriet stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu wara d-dilwizzjoni għal 24 siegħa meta jinżamm maħżun f'temperatura ta' 2 °C-8 °C u għal 4 sigħat meta miżmum f'temperatura ta' 25 °C.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża minnufih wara d-dilwizzjoni. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal mill-kondizzjonijiet imsemmija hawn fuq meta d-dilwizzjoni tkun saret f'kondizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen u ttrasporta fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tal-prodott mediċinali rikostitwit u dilwit, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett tal-ħġieġ ċar tat-Tip I b'tapp tal-bromobutyl, li fih 15 mg thiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett tal-ħġieġ ċar tat-Tip I b'tapp tal-bromobutyl, li fih 100 mg thiotepa.

Daqs tal-pakkett ta' kunnett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Thejjija ta' Thiotepa Riemser

Għandhom jiġu kkunsidrati l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali ta' kontra l-kanċer. Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jeħtieġu konformità stretta mat-tekniki asettiki, preferibbilment bl-użu ta' għata tas-sigurtà ta' fluss laminari vertikali (*vertical laminar flow safety hood*).

Bhal fil-każ ta' komposti ċitotossiċi oħrajn, jeħtieġ attenzjoni kbira waqt l-immaniġġar u t-thejjija ta' soluzzjonijiet ta' Thiotepa Riemser biex jiġi evitat il-kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-membrani mukużi. Jistgħu jseħhu reazzjonijiet topiċi assoċjati mal-esponiment aċċidentali għal thiotepa. Fil-fatt, huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti waqt it-thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa aċċidentalment tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha minnufih tinhasel sew bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa jmiss aċċidentalment ma' membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħalhu sew bl-ilma.

Rikostituzzjoni

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Thiotepa Riemser għandu jiġi rikostitwit b'1.5 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet. Permezz ta' siringa mgħammra b'labra, iġbed b'mod asettiku 1.5 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Thiotepa Riemser għandu jiġi rikostitwit b'10 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet. Permezz ta' siringa mgħammra b'labra, iġbed b'mod asettiku 10 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Injetta l-kontenut tas-siringa fil-kunnett minn ġot-tapp tal-lastiku.
Nehhi s-siringa u l-labra u hallat bl-idejn billi taqilbu ta' taht fuq għal diversi drabi.
Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet mingħajr kulur, mingħajr ebda partikkel. Soluzzjonijiet rikostitwiti kultant jistgħu juru opalexxenza; dawn is-soluzzjonijiet xorta waħda jistgħu jingħataw

Aktar dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita hija ipotonika u għandha tiġi dilwita aktar qabel ma tingħata b'500 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride (1 000 mL jekk id-doża tkun oghla minn 500 mg) jew b'volum xieraq ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' Thiotepa Riemser ta' bejn 0.5 u 1 mg/mL.

Kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni għall-infużjoni Thiotepa Riemser għandha tiġi spezzjonata viżwalment għall-frak qabel ma tingħata. Is-soluzzjonijiet li jkun fihom preċipitat għandhom jintremew.
Qabel u wara kull infużjoni, il-pajp tal-kateter li jkun imqabba mal-pazjent għandu jitlaħlah b'madwar 5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.
Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tingħata lill-pazjenti permezz ta' apparat tal-infużjoni mgħammar b'filtru fil-pajp ta' 0.2 µm. Il-filtrazzjoni ma tbiddilx il-qawwa tas-soluzzjoni.

Rimi

Thiotepa Riemser huwa għall-użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta 'Marzu 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U LUŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikata fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Thiotepa Riemsar 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
thiotepa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 15 mg thiotepa. Wara li jiġi rikostitwit b'1.5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull mL ikun fih 10 mg thiotepa.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal gol-vini, wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara r-rikostituzzjoni, uża fi żmien 8 sigħat meta jinħażen fi frigġ.
Wara d-dilwizzjoni, uża fi żmien 24 siegħa meta jinħażen fi frigġ.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen u ttrasporta fi frigġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1536/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat
thiotepa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Ċitotossiku.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

15 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
thiotepa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 100 mg thiotepa. Wara li jiġi rikostitwit b'10 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull mL ikun fih 10 mg thiotepa.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal gol-vini, wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara r-rikostituzzjoni, uża fi żmien 8 sigħat meta jinħażen fi frigġ.
Wara d-dilwizzjoni, uża fi żmien 24 siegħa meta jinħażen fi frigġ.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen u ttrasporta fi frigġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/21/1536/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat
thiotepa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Ċitotossiku.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Thiotepa Riemser 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

thiotepa

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Thiotepa Riemser u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Thiotepa Riemser
3. Kif għandek tuża Thiotepa Riemser
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Thiotepa Riemser
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Thiotepa Riemser u għalxiex jintuża

Thiotepa Riemser fih is-sustanza attiva thiotepa, li tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha sustanzi alkilanti.

Thiotepa Riemser jintuża biex jipprepara pazjenti għal trapjant tal-mudullun. Huwa jaħdem billi jeqred iċ-ċelluli tal-mudullun. Dan jippermetti t-trapjant ta' ċelluli ġodda tal-mudullun (ċelluli ematopojetici progenituri), li min-naħa tagħhom jippermettu lill-ġisem jipproduċi ċelluli tad-demm f'saħħithom. Thiotepa Riemser jista' jintuża f'persuni adulti u fi tfal u adolexxenti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Thiotepa Riemser

Tużax Thiotepa Riemser

- jekk inti allergiku għal thiotepa,
- jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila,
- jekk qiegħda tredda',
- jekk qed tiehu tilqim kontra d-deni l-isfar, u tilqim b'virusis jew batterja ħajjin.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek:

- problemi fil-fwied jew fil-kliewi,
- problemi fil-qalb jew fil-pulmuni,
- aċċessjonijiet/attakki tal-qamar (epilessija) jew batejt minnhom fil-passat (jekk ġejt ittrattat b'phenytoin jew fosphenytoin).

Peress li Thiotepa Riemser jeqred iċ-ċelluli tal-mudullun li huma responsabbli biex jipproduċu ċ-ċelluli tad-demm, se jsiru testijiet regolari tad-demm matul it-trattament biex jiġu ċċekkjati l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek.

Sabiex tipprevjeni u timmaniġġja l-infezzjonijiet, se tingħata medicini kontra l-infezzjonijiet.

Thiotepa Riemser jista' jikkaguna tip ieħor ta' kanċer fil-gejjieni. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek dan ir-riskju.

Mediċini oħra u Thiotepa Riemser

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tqala, treddigh u fertilità

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila qabel ma tieħu Thiotepa Riemser. M'għandekx tuża Thiotepa Riemser waqt it-tqala.

Kemm in-nisa kif ukoll l-irġiel li jkunu qegħdin jużaw Thiotepa Riemser għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-trattament. L-irġiel m'għandhomx inisslu tfal waqt it-trattament u matul is-sena ta' wara t-twaqqif tat-trattament.

Mhux magħruf jekk dan il-prodott mediċinali jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Bħala miżura ta' prekawzjoni, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt it-trattament b'Thiotepa Riemser.

Thiotepa Riemser jista' jindeboli l-fertilità tal-irġiel u tan-nisa. Il-pazjenti rġiel għandhom ifittxu parir dwar il-reservazzjoni tal-isperma qabel ma tinbeda t-terapija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Huwa probabbli li ċerti effetti sekondarji ta' thiotepa bħal sturdament, uġigh ta' ras u vista m'cajpra jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Jekk tinnota effetti sekondarji bħal dawn, issuqx u thaddimx magni.

3. Kif għandek tuża Thiotepa Riemser

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża skont is-superfiċje jew il-piż tal-ġisem u l-marda tiegħek.

Kif jingħata Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat, bħala infużjoni ġol-vini (dripp ġo vina) wara d-dilwizzjoni tal-kunjett individwali. Kull infużjoni ddum 2 - 4 sigħat.

Frekwenza tal-ghoti

Inti se tingħata l-infużjonijiet tiegħek kull 12 jew 24 siegħa. It-tul tat-trattament jista' jdum sa 5 ijiem. Il-frekwenza tal-ghoti u t-tul tat-trattament jiddependu mill-marda tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-iżjed effetti sekondarji serji tat-terapija b'Thiotepa Riemser jew tal-proċedura tat-trapjant jistgħu jinkludu

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demmi li jiċċirkolaw (effett maħsub tal-mediċina sabiex tippreparak għall-infużjoni tat-trapjant tiegħek)
- infezzjoni
- disturbi fil-fwied fosthom sadd ta' vina fil-fwied
- iċ-ċelluli trapjantati jattakkaw il-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
- kumplikazzjonijiet tan-nifs

It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-għadd ta' ċelluli fid-demmi tiegħek u l-enzimi tal-fwied b'mod regolari sabiex jiskopri u jimmaniġġja dawn l-avvenimenti.

L-effetti sekondarji ohra ta' Thiotepa Riemser, li jistghu jseħhu b'ċerti frekwenzi, huma elenkati kif ġej:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- suxxettibilità akbar għall-infezzjonijiet
- stat ta' infjammazzjoni mal-ġisem kollu (sepsis)
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem, plejtlits u ċelluli ħomor tad-demem (anemija)
- iċ-ċelluli trapjantati jattakkaw il-ġisem tiegħek (*graft versus host disease*)
- sturdament, uġiġħ ta' ras, vista mċajpra
- tregħid mhux ikkontrollat tal-ġisem (konvulżjoni)
- sensazzjoni ta' tneħħim, tingiż jew tirziħ (parasteżija)
- telf parzjali tal-moviment
- waqfien tal-qalb
- dardir, rimettar, dijarea
- infjammazzjoni tal-mukoża tal-ħalq (mukożite)
- irritazzjoni tal-istonku, gerżuma, imsaren
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- anoreksja, tnaqqis fl-aptit
- livell għoli ta' zokkor fid-demem
- raxx, ħakk, tqaxxir tal-gilda
- disturb fil-kulur tal-gilda (tfixkilx dan ma' suffejra - ara aktar 'l isfel)
- ħmura fil-gilda (eritema)
- telf ta' xagħar
- uġiġħ fid-dahar u addominali, uġiġħ
- uġiġħ fil-muskoli u l-ġogi
- attività elettrika mhux normali fil-qalb (arritmija)
- infjammazzjoni tat-tessut tal-pulmun
- tkabbir tal-fwied
- tibdil fil-funzjoni tal-organi
- sadd ta' vina fil-fwied (marda veno-okklussiva, VOD, *veno-occlusive disease*)
- sfura fil-gilda u fl-għajnejn (suffejra)
- indeboliment fis-smiġħ
- ostruzzjoni limfatika
- pressjoni tad-demem għolja
- żieda fl-enzimi tal-fwied, renali u digestivi
- elettroliti fid-demem mhux normali
- żieda fil-piż
- deni, dghufija ġenerali, kesħa
- fsada (emorraġija)
- fsada mill-imnieher
- nefħa ġenerali minħabba żamma ta' fluwidu (edima)
- uġiġħ jew infjammazzjoni fil-post tal-injezzjoni
- infezzjoni fl-għajnejn (konguntivite)
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tal-isperma
- fsada mill-vaġina
- nuqqas ta' perjodu mestrwali (amenorreja)
- telf tal-memorja
- ittardjar fiż-żieda tal-piż u tat-tul
- disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina
- produzzjoni inqas milli suppost ta' testosterone
- produzzjoni insuffiċjenti ta' ormon tat-tirojde
- attività mnaqqsa tal-glandola pitwitarja
- stat konfuż

Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- ansjetà, konfużjoni
- tqabbiz abnormali 'l barra ta' wahda mill-arterji fil-mohh (anewriżma ġol-kranju)
- livell għoli ta' kreatinina
- reazzjonijiet allergiċi
- okklużjoni ta' vina jew arterja (emboliżmu)
- disturb fir-ritmu tal-qalb
- inabilità tal-qalb
- inabilità kardjovaskulari
- nuqqas ta' ossiġnu
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmuni (edima pulmonari)
- fsada fil-pulmun
- waqfien tan-nifs
- demm fl-awrina (ematurja) u insuffiċjenza renali moderata
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina
- uġiġh hafif meta tagħmel l-awrina u tnaqqis fl-ammont ta' awrina (disurja u oligurja)
- żieda fl-ammont ta' komponenti ta' nitroġenu fin-nixxieġha tad-demm
- katarretti
- inabilità tal-fwied
- emorraġija fil-mohh
- sogħla
- stitikezza u stonku mdardar
- ostruzzjoni tal-imsaren
- perforazzjoni tal-istonku
- tibdil fit-ton tal-muskoli
- nuqqas kbir ta' koordinazzjoni fil-movimenti tal-muskoli
- tbengil minhabba għadd baxx ta' plejtlits
- sintomi tal-menopawsa
- kanċer (it-tieni tumur malinn primarju)
- funzjoni tal-mohh mhux normali
- infertilità fl-irġiel u fin-nisa

Effetti sekundarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- infjammazzjoni u tqaxxir tal-ġilda (psorjasi eritrodermika)
- thewdin, nervożiżmu, alluċinazzjoni, aġitazzjoni
- ulċera gastrointestinali
- infjammazzjoni tat-tessut muskulari tal-qalb (mijokardite)
- kondizzjoni mhux normali tal-qalb (kardjomijopatija)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- żieda fil-pressjoni tad-demm fl-arterji (kanali tad-demm) tal-pulmun (pressjoni għolja fl-arterji pulmonari)
- ħsara severa fil-ġilda (eż. leżjonijiet severi, infafet, eċċ.) li potenzjalment tinvolvi s-superfiċje kollu tal-ġisem li tista' tkun ukoll ta' theddida għall-ħajja
- ħsara lil komponent tal-mohh (dik li tissejjaħ materja bajda) li tista' anki tkun ta' theddida għall-ħajja (lewkoencefalopatija)

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Thiotepa Riemser

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen u ttrasporta fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza.

Wara r-rikostituzzjoni, il-prodott huwa stabbli għal 8 sigħat meta jinħażen f'temperatura ta' $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Wara d-dilwizzjoni, il-prodott huwa stabbli għal 24 siegħa meta jinħażen f'temperatura ta' $2^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$ u għal 4 sigħat meta jinżamm f'temperatura ta' 25°C . Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OHRA

X'fih Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

- Is-sustanza attiva hi thiotepa. Kunjett wiehed fih 15 mg thiotepa. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ikun fih 10 mg thiotepa (10 mg/mL).

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

- Is-sustanza attiva hi thiotepa. Kunjett wiehed fih 100 mg thiotepa. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ikun fih 10 mg thiotepa (10 mg/mL).
- Thiotepa Riemser ma fihx sustanzi ohra.

Kif jidher Thiotepa Riemser u l-kontenut tal-pakkett

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Thiotepa Riemser huwa trab kristallin abjad li jiġi f'kunjett tal-ħġieġ li fih 15-il mg thiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Thiotepa Riemser huwa trab kristallin abjad li jiġi f'kunjett tal-ħġieġ li fih 100 mg thiotepa.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Il-Ġermanja

Manifattur

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

GWIDA GĦALL-PREPARAZZJONI

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Thiotepa Riemser 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
thiotepa

Aqra din il-gwida qabel ma tipprepara u tagħti Thiotepa Riemser.

1. PREŻENTAZZJONI

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Thiotepa Riemser jiġi bħala 15-il mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Thiotepa Riemser jiġi bħala 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Thiotepa Riemser għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel ma jingħata.

2. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI U GĦAL IMMANIĠĠAR IEHOR

Ġenerali

Għandhom jiġu kkunsidrati l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali ta' kontra l-kanċer. Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jehtiegu konformità stretta mat-tekniki asettiki, preferibbilment bl-użu ta' għata tas-sigurtà ta' fluss laminari vertikali (*vertical laminar flow safety hood*).

Bħal fil-każ ta' komposti ċitotossici oħrajn, jehtiegu attenzjoni kbira waqt l-immaniġġar u t-thejjija ta' soluzzjonijiet ta' Thiotepa Riemser biex jiġi evitat il-kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-membrani mukużi. Jistgħu jseħhu reazzjonijiet topiċi assoċjati mal-esponiment aċċidentali għal thiotepa. Fil-fatt, huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti waqt it-thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk is-soluzzjoni ta' thiotepa aċċidentalment tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha minnufih tinhasel sew bis-sapun u l-ilma. Jekk thiotepa jmiss aċċidentalment ma' membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħalhu sew bl-ilma.

Kalkulazzjoni tad-doża ta' Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser jingħata b'dożi differenti flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn lill-pazjenti qabel trapjant konvenzjonali ta' ċelluli progenituri ematopojetici (HPCT, *haematopoietic progenitor cell transplantation*) għal mard ematologiku jew tumuri solidi. Il-pożoloġija ta' Thiotepa Riemser hija rrapportata, f'pazjenti adulti u pedjatriċi, skont it-tip ta' HPCT (awtologu jew alloġeniku) u l-marda.

Pożoloġija fl-adulti

HPCT AWTOLOGU

Mard ematologiku

Id-doża rakkomandata f'mard ematologiku tvarja minn 125 mg/m²/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 300 mg/m²/jum (8.10 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn 2 sa 4 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 900 mg/m² (24.32 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LIMFOMA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m²/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 300 mg/m²/jum (8.10 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn 2 sa 4 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 900 mg/m² (24.32 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LIMFOMA TAS-SISTEMA NERVUŻA ĊENTRALI (CNS, central nervous system)

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal jumejn konsekuttivi qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m²/jum (4.05 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m² (20.27 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

Tumuri solidi

Id-doża rakkomandata f'tumuri solidi tvarja minn 120 mg/m²/jum (3.24 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn 2 sa 5 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 800 mg/m² (21.62 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

KANĊER TAS-SIDER

Id-doża rakkomandata tvarja minn 120 mg/m²/jum (3.24 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn 3 sa 5 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 800 mg/m² (21.62 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TUMURI TAS-CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 125 mg/m²/jum (3.38 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn 3 sa 4 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m² (20.27 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

KANĊER TAL-OVARJI

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata f'jumejn konsekuttivi qabel HPCT awtologu, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 500 mg/m² (13.51 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TUMURI TAĊ-ĊELLULI ĠERMINALI

Id-doża rakkomandata tvarja minn 150 mg/m²/jum (4.05 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (6.76 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 750 mg/m² (20.27 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

HPCT ALLOĠENIKU

Mard ematoloġiku

Id-doża rakkomandata f'mard ematoloġiku tvarja minn 185 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) sa 481 mg/m²/jum (13 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn jum sa 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 555 mg/m² (15 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LIMFOMA

Id-doża rakkomandata f'limfoma hija ta' 370 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

MAJELOMA MULTIPLA

Id-doża rakkomandata hija ta' 185 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 185 mg/m² (5 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 185 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) sa 481 mg/m²/jum (13 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn ġurnata sa jumejn konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 555 mg/m² (15 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TALASSEMIJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 370 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 370 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

Požoloġija f'pazjenti pedjatriċi

HPCT AWTOLOGU

Tumuri solidi

Id-doża rakkomandata f'tumuri solidi tvarja minn 150 mg/m²/jum (6 mg/kg/jum) sa 350 mg/m²/jum (14 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata minn jumejn sa 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 1 050 mg/m² (42 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TUMURI TAS-CNS

Id-doża rakkomandata tvarja minn 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) sa 350 mg/m²/jum (14 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT awtologu skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 1 050 mg/m² (42 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

HPCT ALLOĠENIKU

Mard ematoloġiku

Id-doża rakkomandata f'mard ematoloġiku tvarja minn 125 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'infużjoni waħda jew f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw minn ġurnata sa 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku skont il-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi oħrajn, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 375 mg/m² (15 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

LEWKIMJA

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum li jingħataw qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

TALASSEMIJA

Id-doża rakkomandata tvarja minn 200 mg/m²/jum (8 mg/kg/jum) sa 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw qabel HPCT alloġeniku mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

ĊITOPENIJA LI MA RRISPONDIETX GĦAT-TRATTAMENT

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal 3 ijiem konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 375 mg/m² (15 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

MARD ĠENETIKU

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg/m²/jum (5 mg/kg/jum) bħala infużjoni waħda kuljum, li tingħata għal jumejn konsekuttivi qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

ANEMIJA TAĊ-ĊELLULA SICKLE

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg/m²/jum (10 mg/kg/jum) maqsuma f'żewġ infużjonijiet kuljum, li jingħataw qabel HPCT alloġeniku, mingħajr ma tinqabeż id-doża kumulattiva massima totali ta' 250 mg/m² (10 mg/kg), matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' kondizzjonament.

Rikostituzzjoni

Thiotepa Riemser 15 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Thiotepa Riemser għandu jiġi rikostitwit b'1.5 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Permezz ta' siringa mgħammra b'labra, iġbed b'mod asettiku 1.5 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Thiotepa Riemser 100 mg trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Thiotepa Riemser għandu jiġi rikostitwit b'10 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Permezz ta' siringa mgħammra b'labra, iġbed b'mod asettiku 10 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Injetta l-kontenut tas-siringa fil-kunjett minn ġot-tapp tal-lastiku.

Nehhi s-siringa u l-labra u hallat bl-idejn billi taqilbu ta' taħt fuq għal diversi drabi.

Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet mingħajr kulur, mingħajr ebda partikkel. Soluzzjonijiet rikostitwiti kultant jistgħu juru opalexxenza; dawn is-soluzzjonijiet xorta waħda jistgħu jingħataw

Aktar dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita hija ipotonika u għandha tiġi dilwita aktar qabel ma tingħata b'500 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride (1000 mL jekk id-doża tkun oghla minn 500 mg) jew b'volum xieraq ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' Thiotepa Riemser ta' bejn 0.5 u 1 mg/mL.

Kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni għall-infużjoni Thiotepa Riemser għandha tiġi spezzjonata viżwalment għall-frak qabel ma tingħata. Is-soluzzjonijiet li jkun fihom preċipitat għandhom jintremew.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tingħata lill-pazjenti permezz ta' apparat tal-infużjoni mgħammar b'filtru fil-pajp ta' 0.2 µm. Il-filtrazzjoni ma tbiddilx il-qawwa tas-soluzzjoni.

Thiotepa Riemser għandu jingħata b'mod asettiku bħala infużjoni ta' 2 – 4 sigħat f'temperatura tal-kamra (madwar 25 °C) u f'kondizzjonijiet ta' dawl normali.

Qabel u wara kull infużjoni, il-pajp tal-kateter li jkun imqabbad mal-pazjent għandu jitlaħlaħ b'madwar 5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Rimi

Thiotepa Riemser huwa għall-użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.