

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder bevat 15 mg thiotepa.

Na reconstitutie met 1,5 ml water voor injecties bevat elke ml oplossing 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder bevat 100 mg thiotepa.

Na reconstitutie met 10 ml water voor injecties bevat elke ml oplossing 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thiotepa Riemser is geïndiceerd in combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen:

- met of zonder totale lichaamsbestraling, als voorbereidende behandeling voorafgaand aan allogene of autologe hematopoëtische voorloperceltransplantatie (HPCT) bij hematologische ziekten bij volwassen en pediatrische patiënten;
- wanneer een hoge dosis chemotherapie ondersteund met HPCT voldoende is voor de behandeling van vaste tumoren bij volwassen en pediatrische patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Thiotepa Riemser moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de voorbereidende behandeling voorafgaand aan hematopoëtische voorloperceltransplantatie.

Dosering

Thiotepa Riemser wordt voorafgaand aan HPCT, in combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen, in verschillende doseringen toegediend aan patiënten met hematologische ziekten of vaste tumoren.

De dosering van Thiotepa Riemser wordt bij volwassen en pediatrische patiënten aangegeven per type HPCT (autoloog of allogeen) en de soort aandoening.

Volwassenen

AUTOLOGE HPCT

Hematologische ziekten

De aanbevolen dosis bij hematologische ziekten varieert van 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) tot 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 4 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 900 mg/m² (24,32 mg/kg) niet wordt overschreden.

LYMFOOM

De aanbevolen dosis varieert van 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) tot 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 4 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 900 mg/m² (24,32 mg/kg) niet wordt overschreden.

CENTRAAL ZENUWSTELSTEL (CZS)-LYMFOOM

De aanbevolen dosis is 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), gedurende 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 370 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

MULTIPEL MYELOOM

De aanbevolen dosis varieert van 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 750 mg/m² (20,27 mg/kg) niet wordt overschreden.

Vaste tumoren

De aanbevolen dosis bij vaste tumoren varieert van 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 5 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 800 mg/m² (21,62 mg/kg) niet wordt overschreden.

BORSTKANKER

De aanbevolen dosis varieert van 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 tot 5 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 800 mg/m² (21,62 mg/kg) niet wordt overschreden.

CZS-TUMOREN

De aanbevolen dosis varieert van 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 tot 4 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 750 mg/m² (20,27 mg/kg) niet wordt overschreden.

OVARIUMKANKER

De aanbevolen dosis is 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), gedurende 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 500 mg/m² (13,51 mg/kg) niet wordt overschreden.

KIEMCELTUMOREN

De aanbevolen dosis varieert van 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen

gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 750 mg/m^2 ($20,27 \text{ mg/kg}$) niet wordt overschreden.

ALLOGENE HPCT

Hematologische ziekten

De aanbevolen dosis bij hematologische ziekten varieert van $185 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (5 mg/kg/dag) tot $481 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (13 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 1 tot 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 555 mg/m^2 (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

LYMFOOM

De aanbevolen dosis bij lymfoom is $370 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 370 mg/m^2 (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

MULTIPEL MYELOOM

De aanbevolen dosis is $185 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (5 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 185 mg/m^2 (5 mg/kg) niet wordt overschreden.

LEUKEMIE

De aanbevolen dosis varieert van $185 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (5 mg/kg/dag) tot $481 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (13 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 1 tot 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 555 mg/m^2 (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

THALASSEMIE

De aanbevolen dosis is $370 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 370 mg/m^2 (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Pediatrische patiënten

AUTOLOGE HPCT

Vaste tumoren

De aanbevolen dosis bij vaste tumoren varieert van $150 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (6 mg/kg/dag) tot $350 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (14 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van $1\,050 \text{ mg/m}^2$ (42 mg/kg) niet wordt overschreden.

CZS-TUMOREN

De aanbevolen dosis varieert van $250 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (10 mg/kg/dag) tot $350 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (14 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van $1\,050 \text{ mg/m}^2$ (42 mg/kg) niet wordt overschreden.

ALLOGENE HPCT

Hematologische ziekten

De aanbevolen dosis bij hematologische ziekten varieert van 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 1 tot 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 375 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

LEUKEMIE

De aanbevolen dosis is 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

THALASSEMIE

De aanbevolen dosis varieert van 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

REFRACTAIRE CYTOPENIE

De aanbevolen dosis is 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 375 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

GENETISCHE ZIEKTEN

De aanbevolen dosis is 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), gedurende 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

SIKKELCELANEMIE

De aanbevolen dosis is 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Daar thiotepa en de metabolieten ervan beperkt worden uitgescheiden in de urine, wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Thiotepa is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Daar thiotepa voornamelijk via de lever wordt gemetaboliseerd, is voorzichtigheid geboden wanneer thiotepa wordt gebruikt bij patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis, vooral als sprake is van een ernstige leverfunctiestoornis. een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen voor kortstondige veranderingen van de leverparameters (zie rubriek 4.4).

Ouderen

De toediening van thiotepa bij oudere patiënten is niet specifiek onderzocht. Bij klinische studies kreeg een deel van de patiënten ouder dan 65 jaar echter dezelfde cumulatieve dosis als de overige patiënten. Een dosisaanpassing werd niet noodzakelijk geacht.

Wijze van toediening

Thiotepa Riemser is bestemd voor intraveneus gebruik. Het moet als intraveneuze infusie gedurende 2-4 uur via een centrale veneuze katheter worden toegediend door een bevoegde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Elke injectieflacon van 15 mg thiotepa moet worden gereconstitueerd met 1,5 ml steriel water voor injecties.

Elke injectieflacon van 100 mg thiotepa moet worden gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties.

Het totale volume van gereconstitueerde injectieflacons dat moet worden toegediend, moet verder worden verdund met 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voorafgaand aan toediening (1 000 ml als de dosis hoger is dan 500 mg). Bij pediatrische patiënten, als de dosis lager is dan 250 mg, mag een toepasselijk volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden gebruikt om een uiteindelijke Thiotepa Riemser-concentratie tussen 0,5 en 1 mg/ml te verkrijgen. Voor instructies over reconstitutie en verdere verdunning voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Er kunnen topische reacties door onbedoelde blootstelling aan thiotepa optreden. Daarom wordt aangeraden handschoenen te dragen tijdens het klaarmaken van de oplossing voor infusie. Als de thiotepa-oplossing onbedoeld in contact met de huid komt, moet de huid onmiddellijk grondig worden gewassen met water en zeep. Als thiotepa per ongeluk in contact komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig met water worden gespoeld (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdig gebruik met het gelekoortsvaccin en met levendvirusvaccins en bacteriële vaccins (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gevolg van een behandeling met thiotepa volgens de aanbevolen dosis en het aanbevolen doseringsschema is ernstige myelosuppressie, die bij alle patiënten optreedt. Ernstige granulocytopenie, trombocytopenie, anemie of een combinatie hiervan kunnen zich voordoen. Tijdens de behandeling en tot het moment dat herstel is bereikt, moet regelmatig een analyse van het bloedbeeld worden uitgevoerd, waaronder een differentiële telling van witte bloedcellen en een telling van bloedplaatjes. Indien medisch geïndiceerd, moet ondersteuning van bloedplaatjes en de rode bloedcellen, alsook het gebruik van groeifactoren zoals granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF), worden voorgeschreven. Het wordt aanbevolen tijdens de behandeling met thiotepa en gedurende ten minste 30 dagen na de transplantatie dagelijks een telling van witte bloedcellen en bloedplaatjes uit te voeren.

Profylactisch of empirisch gebruik van middelen tegen bacteriële, schimmel- of virusinfecties ter voorkoming en beheersing van infecties tijdens de neutropenische periode moet worden overwogen.

Thiotepa is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Omdat thiotepa voornamelijk via de lever wordt gemetaboliseerd, is voorzichtigheid geboden wanneer thiotepa wordt gebruikt bij patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis, vooral in het geval van een ernstige leverfunctiestoornis. Om hepatotoxiciteit bij de behandeling van dergelijke patiënten vroegtijdig te kunnen vaststellen, wordt aanbevolen de waarden van serumtransaminase, alkalische fosfatase en bilirubine na de transplantatie regelmatig te controleren.

Bij patiënten die eerder een bestralingstherapie sterker dan of gelijk aan drie chemotherapiecycli hebben ondergaan, of bij wie eerder een voorloperceltransplantatie heeft plaatsgevonden, bestaat mogelijk een verhoogd risico op een veno-occlusieve aandoening van de lever (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen. De hartfunctie van patiënten die thiotepa toegediend krijgen, moet regelmatig worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van nieraandoeningen. Periodieke controle van de nierfunctie tijdens de behandeling met thiotepa moet worden overwogen.

Thiotepa kan leiden tot pulmonale toxiciteit die de effecten die worden veroorzaakt door andere cytotoxische middelen (busulfan, fludarabine en cyclofosfamide) kan versterken (zie rubriek 4.8).

Eerdere bestraling van de hersenen of craniospinale bestraling kan bijdragen tot ernstige toxische reacties (bijvoorbeeld encefalopathie).

De patiënt moet worden gewezen op het verhoogde risico van een secundaire kwaadaardige tumor bij het gebruik van thiotepa, waarvan bekend is dat het carcinogeen is bij de mens.

Gelijktijdige vaccinatie met levende verzwakte vaccins (behalve gelekoortsvaccins), fenytoïne en fosfenytoïne wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Thiotepa mag niet gelijktijdig met cyclofosfamide worden toegediend wanneer beide geneesmiddelen tijdens dezelfde voorbereidende behandeling worden gebruikt. Thiotepa Riemser moet worden toegediend na afloop van de cyclofosfamide-infusie (zie rubriek 4.5).

Tijdens het gelijktijdig gebruik van thiotepa en CYP2B6- of CYP3A4-remmers moeten patiënten aan een zorgvuldige klinische controle worden onderworpen (zie rubriek 4.5).

Net als de meeste alkylerende middelen kan thiotepa leiden tot een afname van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Mannen wordt aangeraden voorafgaand aan de behandeling sperma te laten invriezen en tijdens de behandeling en gedurende een jaar na afloop van de behandeling geen kinderen te verwekken (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Specifieke interacties met thiotepa

Levendvirusvaccins en bacteriële vaccins mogen niet worden toegediend aan patiënten die een immunosuppressief chemotherapeutisch middel gebruiken en er moet na het beëindigen van de behandeling een periode van ten minste drie maanden verstrekken zijn voordat vaccinatie kan plaatsvinden.

Thiotepa blijkt door CYP2B6 en CYP3A4 te worden gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening met CYP2B6-remmers (bijvoorbeeld clopidogrel en ticlopidine) of CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld azoolantimycotica, macroliden, zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine en proteaseremmers) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van thiotepa en mogelijk tot verlaging van de concentraties van de actieve metaboliet TEPA. Gelijktijdige toediening van inductoren van het cytochroom P450 (zoals rifampicine, carbamazepine, fenobarbital) kan het metabolisme van thiotepa versterken, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van de actieve metaboliet. Tijdens het gelijktijdig gebruik van thiotepa en deze geneesmiddelen moeten patiënten daarom aan een zorgvuldige klinische controle worden onderworpen.

Thiotepa is een zwakke CYP2B6-remmer en leidt daardoor mogelijk tot verhoogde plasmaconcentraties van stoffen die door CYP2B6 worden gemetaboliseerd, zoals ifosfamide, tamoxifen, bupropion, efavirenz en cyclofosfamide. CYP2B6 katalyseert de metabolische omzetting van cyclofosfamide in 4-hydroxycyclofosfamide (4-OHCP), de actieve vorm ervan. Gelijktijdige toediening van thiotepa kan dientengevolge leiden tot verlaagde concentraties van het actieve

4-OHCP. Tijdens het gelijktijdig gebruik van thiotepa en deze geneesmiddelen moeten patiënten daarom aan een zorgvuldige klinische controle worden onderworpen.

Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik

Gelekoortsvaccin: risico van dodelijke gegeneraliseerde vaccingeïnduceerde ziekte.

Meer in het algemeen kan worden gesteld dat levendvirusvaccins en bacteriële vaccins niet mogen worden toegediend aan patiënten die een immunosuppressief chemotherapeutisch middel gebruiken en er moet na het beëindigen van de behandeling een periode van ten minste drie maanden verstrekken zijn voordat vaccinatie kan plaatsvinden.

Gelijktijdig gebruik niet aangeraden

Levende verzwakte vaccins (behalve gelekoortsvaccins): risico van een systemische ziekte met mogelijk dodelijke afloop. Dit risico is verhoogd bij personen die reeds door hun onderliggende ziekte een verminderde immuniteit hebben.

In plaats hiervan zou, waar mogelijk, een geïnactiveerd virusvaccin moeten worden gebruikt (poliomyelitis).

Fenytoïne: risico van een exacerbatie van convulsies als gevolg van een verminderde absorptie in het maag-darmkanaal van fenytoïne als gevolg van cytotoxische geneesmiddelen of het risico van een hogere toxiciteit en een verminderde werkzaamheid van het cytotoxische geneesmiddel als gevolg van een door fenytoïne veroorzaakte toename van het levermetabolisme.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Ciclosporine, tacrolimus: overmatige immunosuppressie met risico van lymfoproliferatie.

Alkylerende chemotherapeutische middelen, waaronder thiotepa, remmen het plasmapseudocholinesterase met 35% tot 70%. De werking van succinylcholine kan 5 tot 15 minuten langer zijn.

Thiotepa mag niet gelijktijdig met cyclofosfamide worden toegediend wanneer beide geneesmiddelen tijdens dezelfde voorbereidende behandeling worden gebruikt. Thiotepa Riemsma moet worden toegediend na afloop van een cyclofosfamide-infusie.

Het gelijktijdig gebruik van thiotepa en andere myelosuppressieve of myelotoxische middelen (d.w.z. cyclofosfamide, melfalan, busulfan, fludarabine, treosulfan) kan het risico van hematologische bijwerkingen versterken als gevolg van de overlappende toxiciteitsprofielen van deze geneesmiddelen.

Interactie die vaak voorkomt bij alle cytotoxische geneesmiddelen

Vanwege het verhoogde trombotische risico bij kwaadaardige aandoeningen wordt vaak een behandeling met anticoagulantia toegepast. De grote intra-individuele variabiliteit van de coagulatie bij kwaadaardige aandoeningen en de mogelijke interactie tussen orale anticoagulantia en chemotherapie tegen kanker maken het noodzakelijk om de frequentie van de INR-controle (*International Normalised Ratio*) te verhogen, indien wordt besloten de patiënt te behandelen met orale anticoagulantia.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en voordat de behandeling wordt gestart moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd. Mannelijke patiënten mogen tijdens de behandeling en gedurende een jaar na afloop van de behandeling geen kinderen verwekken (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van thiotepa tijdens de zwangerschap. In preklinische studies is gebleken dat thiotepa, net als de meeste alkyliserende middelen, embryofetale letaliteit en teratogeniciteit veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Thiotepa is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of thiotepa/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Gezien de farmacologische eigenschappen en de mogelijke toxiciteit voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met thiotepa.

Vruchtbaarheid

Net als de meeste alkyliserende middelen kan thiotepa leiden tot een afname van de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Mannelijke patiënten wordt aangeraden voorafgaand aan de behandeling sperma te laten invriezen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Thiotepa Riemser heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is waarschijnlijk dat bepaalde bijwerkingen van thiotepa, zoals duizeligheid, hoofdpijn en wazig zien, deze vaardigheden kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van thiotepa is onderzocht aan de hand van een overzicht van de bijwerkingen die worden gerapporteerd in gepubliceerde gegevens van klinische studies. In deze studies kregen in totaal 6 588 volwassen patiënten en 902 pediatrische patiënten thiotepa toegediend als voorbereidende behandeling voorafgaand aan hematopoëtische voorloperceltransplantatie.

Ernstige toxiciteiten voor het hematologische stelsel, het leverstelsel en het ademhalingsstelsel werden beschouwd als te verwachten gevolgen van de voorbereidende behandeling en het transplantatieproces. Hieronder vielen infecties en graft-versus-hostziekte (GVH-ziekte) die, hoewel niet rechtstreeks, de voornaamste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit waren, met name bij allogene HPCT.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd bij de verschillende voorbereidende behandelingen waarbij thiotepa werd toegediend, waren: infecties, cytopenie, acute GVH-ziekte en chronische GVH-ziekte, maagdarmsstelselaandoeningen, hemorragische cystitis en slijmvliesontsteking.

Leuko-encefalopathie

Gevallen van leuko-encefalopathie zijn gemeld na behandeling met thiotepa bij volwassen en pediatrische patiënten die meerdere eerdere chemotherapieën hadden ondergaan, onder meer met methotrexaat en bestraling. Enkele gevallen hadden een dodelijke afloop.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Volwassenen

De bijwerkingen die op zijn minst waarschijnlijk verband houden met een voorbereidende behandeling waarbij thiotepa werd toegediend en die in meer dan geïsoleerde gevallen bij volwassen patiënten zijn gemeld, zijn hieronder genoemd volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden

($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Verhoogde vatbaarheid voor infectie Sepsis		Toxische- shocksyndroom	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Behandelings- gerelateerde tweede kwaadaardige aandoening		
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Leukopenie Trombocytopenie Febriële neutropenie Anemie Pancytopenie Granulocytopenie			
Immuunsysteem- aandoeningen	Acute graft- versus-hostziekte Chronische graft- versus-hostziekte	Overgevoeligheid		
Endocriene aandoeningen		Hypopituitarisme		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexie Verminderde eetlust Hyperglykemie			
Psychische stoornissen	Verwardheid Veranderde geestestoestand	Angstgevoel	Delirium Nervositeit Hallucinaties Agitatie	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn Wazig zien Encefalopathie Convulsie Paresthesie	Intracraniaal aneurysma Extrapiramidale stoornis Cognitieve stoornis Hersenbloeding		Leuko- encefalopathie
Oogaandoeningen	Conjunctivitis	Cataract		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Slechter horen Ototoxiciteit Tinnitus			
Hartaandoeningen	Aritmie	Tachycardie Hartfalen	Cardiomyopathie Myocarditis	
Bloedvat- aandoeningen	Lymfoedeem Hypertensie	Hemorragie Embolie		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Idiopathisch pneumonie- syndroom Epistaxis	Pulmonaal oedeem Hoest Pneumonitis	Hypoxie	
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijkheid Stomatitis Oesofagitis Braken Diarree Dyspepsie Buikpijn Enteritis Colitis	Constipatie Gastro-intestinale perforatie Ileus	Maag-darmzweer	
Lever- en galaandoeningen	Veno-occlusieve leveraandoening Hepatomegalie Geelzucht			
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Huiduitslag Pruritus Alopecie	Erytheem	Pigmentstoornis Erythrodermische psoriasis	Ernstige toxische huidreacties waaronder gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Rugpijn Myalgie Artralgie			
Nier- en urineweg- aandoeningen	Hemorragische cystitis	Dysurie Oligurie Nierfalen Cystitis Hematurie		
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen	Azoöspermie Amenorroe Vaginale bloeding	Menopauzale symptomen Vrouwelijke onvruchtbaarheid Mannelijke onvruchtbaarheid		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Pyrexie Asthenie Rillingen Gegeneraliseerd oedeem Ontsteking op de injectieplaats Pijn op de injectieplaats Slijmvlies- ontsteking	Multiorgaanfalen Pijn		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Onderzoeken	Gewichtstoename Toename van bilirubine in het bloed Toename van transaminasen Toename van amylase in het bloed	Toename van creatinine in het bloed Toename van ureum in het bloed Toename van gammaglutamyl-transferase Toename van alkalische fosfatase in het bloed Toename van aspartaatamino-transferase		

Pediatrische patiënten

De bijwerkingen die op zijn minst waarschijnlijk verband houden met een voorbereidende behandeling waarbij thiotepa werd toegediend en die in meer dan geïsoleerde gevallen bij pediatrische patiënten zijn gemeld, zijn hieronder opgesomd volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Verhoogde vatbaarheid voor infectie Sepsis	Trombocytopenische purpura	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Behandelingsgerelateerde tweede kwaadaardige aandoening	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie Febriële neutropenie Anemie Pancytopenie Granulocytopenie		
Immuunsysteemaandoeningen	Acute graft-versus-hostziekte Chronische graft-versus-hostziekte		
Endocriene aandoeningen	Hypopituitarisme Hypogonadisme Hypothyreoïdisme		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie Hyperglykemie		
Psychische stoornissen	Veranderde geestestoestand	Geestelijke stoornis veroorzaakt door de algehele gezondheidstoestand	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Encefalopathie Convulsie Hersenbloeding Geheugenstoornis Parese	Ataxie	Leuko-encefalopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Slechter horen		
Hartaandoeningen	Hartstilstand	Cardiovasculaire insufficiëntie Hartfalen	
Bloedvataandoeningen	Hemorragie	Hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pneumonitis	Idiopathisch pneumoniesyndroom Pulmonale bloeding Pulmonaal oedeem Epistaxis Hypoxie Ademstilstand	Pulmonale arteriële hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Stomatitis Braken Diarree Buikpijn	Enteritis Intestinale obstructie	
Lever- en galaandoeningen	Veno-occlusieve leveraandoening	Leverfalen	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag Erytheem Desquamatie Pigmentstoornis		Ernstige toxische huidreacties waaronder gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Groeistoornis		
Nier- en urinewegaandoeningen	Blaasaandoeningen	Nierfalen Hemorragische cystitis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie Slijmvliesontsteking Pijn Multiorgaanfalen		
Onderzoeken	Toename van bilirubine in het bloed Toename van transaminasen Toename van creatinine in het bloed Toename van aspartaataminotransferase Toename van alanineaminotransferase	Toename van ureum in het bloed Abnormale concentraties elektrolyten in het bloed Verlenging van protrombinetijd	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van thiotepa. De belangrijkste bijwerkingen verwacht in geval van overdosering zijn myeloablatie en pancytopenie.

Er bestaat geen bekend antidotum voor thiotepa.

De hematologische status moet nauwlettend worden gecontroleerd en indien medisch geïndiceerd moeten krachtige ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, alkylerende middelen, ATC-code: L01AC01

Werkingsmechanisme

Thiotepa is een polyfunctioneel cytotoxisch middel dat chemisch en farmacologisch verwant is aan stikstofmosterd. Aangenomen wordt dat de radiomimetische werking van thiotepa het gevolg is van het vrijkomen van ethyleenimineradicalen die, zoals in het geval van bestralingstherapie, de binding van DNA verstoort, bijvoorbeeld door alkylering van guanine in de N-7-positie, waardoor de binding tussen de purinebase en de suiker wordt verbroken en gealkyleerde guanine vrijkomt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De voorbereidende behandeling moet leiden tot cytoreductie en idealiter tot eradicatie van de ziekte. Beenmergablative dosissen zijn de dosisbeperkende toxiciteit van thiotepa, waardoor een significante dosisesescalatie door de infusie van autologe HPCT mogelijk is. Bij allogene HPCT moet de voorbereidende behandeling voldoende immunosuppressief en myeloablatief zijn zodat het transplantaat niet wordt afgestoten. Dankzij de sterk myeloablatieve eigenschappen versterkt thiotepa de immunosuppressie en myeloablatie van de ontvanger, waardoor de *engraftment* wordt versterkt; dit dient als compensatie voor het verlies van de GVL-effecten in verband met GVH-ziekte. Als alkylerend middel produceert thiotepa de grootste mogelijke *in vitro* remming van tumorcelgroei met de kleinste mogelijke verhoging van de geneesmiddelconcentratie. Doordat er geen sprake is van extramedullaire toxiciteit ondanks dosisesescalatie tot boven myelotoxische doses, wordt thiotepa al tientallen jaren in combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gebruikt voorafgaand aan autologe en allogene HPCT.

De resultaten van gepubliceerde klinische onderzoeken die de werkzaamheid van thiotepa ondersteunen, worden hieronder samengevat:

AUTOLOGE HPCT

Hematologische ziekten

Engraftment: voorbereidende behandelingen met thiotepa bleken myeloablatief te zijn.

Ziektevrije overleving (disease free survival, DFS): er werd een DFS geconstateerd van naar schatting 43% na vijf jaar. Dit bevestigt dat voorbereidende behandelingen met thiotepa na autologe HPCT effectieve therapeutische strategieën zijn voor de behandeling van patiënten met hematologische ziekten.

Terugval: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa werd gemeld dat het terugvalpercentage na een periode van meer dan 1 jaar 60% of lager was, wat door de artsen werd beschouwd als de drempel voor het bewijs van werkzaamheid. In enkele van de beoordeelde voorbereidende behandelingen was het terugvalpercentage na een periode van 5 jaar ook lager dan 60%.

Totale overleving (overall survival, OS): de OS varieerde van 29% tot 87% bij een follow-up variërend van 22 tot 63 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (regimen related mortality, RRM) en transplantatiegerelateerde mortaliteit (transplant related mortality, TRM): de gerapporteerde RRM-waarden varieerden van 2,5% tot 29%. De TRM-waarden varieerden van 0% tot 21% na 1 jaar, wat een bevestiging is van de veiligheid van een voorbereidende behandeling met thiotepa bij autologe HPCT bij volwassen patiënten met hematologische ziekten.

Vaste tumoren

Engraftment: voorbereidende behandelingen met thiotepa bleken myeloablatief te zijn.

Ziektevrije overleving (DFS): de gerapporteerde percentages na follow-upperiodes van meer dan 1 jaar bevestigden dat voorbereidende behandelingen met thiotepa na autologe HPCT effectieve keuzes zijn voor patiënten met een vaste tumor.

Terugval: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa werd gemeld dat het terugvalpercentage na een periode van meer dan 1 jaar 60% of lager was, wat door de artsen werd beschouwd als de drempel voor het bewijs van werkzaamheid. In enkele gevallen werden terugvalpercentages van 35% en 45% gerapporteerd na een periode van respectievelijk 5 jaar en 6 jaar.

Totale overleving (OS): de OS varieerde van 30% tot 87% na een follow-up variërend van 11,7 tot 87 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (RRM) en transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM): de gerapporteerde RRM-waarden varieerden van 0% tot 2%. De TRM-waarden varieerden van 0% tot 7,4%, wat een bevestiging is van de veiligheid van de voorbereidende behandeling met thiotepa bij autologe HPCT bij volwassen patiënten met een vaste tumor.

ALLOGENE HPCT

Hematologische ziekten

Engraftment: bij alle gerapporteerde voorbereidende behandelingen werd op het verwachte moment *engraftment* bereikt (92% - 100%). Er kan daarom worden geconcludeerd dat voorbereidende behandelingen met thiotepa myeloablatief zijn.

GVH-ziekte (graft-versus-hostziekte): alle beoordeelde voorbereidende behandelingen leidden tot een lage incidentie van acute GVH-ziekte graad III-IV (van 4% tot 24%).

Ziektevrije overleving (DFS): de gerapporteerde percentages na follow-upperiodes van meer dan 1 jaar en tot 5 jaar bevestigden dat voorbereidende behandelingen met thiotepa na allogene HPCT effectieve keuzes zijn voor de behandeling van patiënten met hematologische ziekten.

Terugval: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa werd gemeld dat het terugvalpercentage na een periode van meer dan 1 jaar lager dan 40% was (wat door de artsen werd beschouwd als de drempel voor het bewijs van werkzaamheid). In enkele gevallen was het terugvalpercentage na een periode van 5 jaar en 10 jaar lager dan 40%.

Totale overleving (OS): de OS varieerde van 31% tot 81% na een follow-up variërend van 7,3 tot 120 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (RRM) en transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM): er werden lage waarden gerapporteerd, wat een bevestiging is van de veiligheid van de voorbereidende behandeling met thiotepa bij allogene HPCT bij volwassen patiënten met hematologische ziekten.

Pediatrische patiënten

AUTOLOGE HPCT

Vaste tumoren

Engraftment: bij alle gemelde voorbereidende behandelingen met thiotepa werd *engraftment* bereikt.

Ziektevrije overleving (DFS): na een follow-up van 36 tot 57 maanden varieerde de DFS van 46% tot 70% in de gerapporteerde studies. In aanmerking nemend dat alle patiënten werden behandeld voor vaste tumoren met een hoog risico, bevestigden de DFS-resultaten dat voorbereidende behandelingen met thiotepa na autologe HPCT effectieve therapeutische strategieën zijn voor de behandeling van pediatrische patiënten met een vaste tumor.

Terugval: bij alle gemelde voorbereidende behandelingen met thiotepa varieerde het terugvalpercentage bij 12 tot 57 maanden van 33% tot 57%. In aanmerking nemend dat alle patiënten leden aan een recidiverende vaste tumor of een vaste tumor met een slechte prognose, ondersteunen deze percentages de werkzaamheid van voorbereidende behandelingen op basis van thiotepa.

Totale overleving (OS): de OS varieerde van 17% tot 84% na een follow-up variërend van 12,3 tot 99,6 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (RRM) en transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM): de gerapporteerde RRM-waarden varieerden van 0% tot 26,7%. De TRM-waarden varieerden van 0% tot 18%, wat een bevestiging is van de veiligheid van de voorbereidende behandeling met thiotepa voor autologe HPCT bij pediatrische patiënten met een vaste tumor.

ALLOGENE HPCT

Hematologische ziekten

Engraftment: bij alle beoordeelde voorbereidende behandelingen met thiotepa werd *engraftment* bereikt met een slaagpercentage van 96% - 100%. Het hematologische herstel vond plaats binnen de verwachte tijd.

Ziektevrije overleving (DFS): Er zijn percentages gemeld van 40% tot 75% na een follow-up van meer dan 1 jaar. De DFS-resultaten bevestigen dat voorbereidende behandelingen met thiotepa na allogene HPCT effectieve therapeutische strategieën zijn voor de behandeling van pediatrische patiënten met hematologische ziekten.

Terugval: bij alle voorbereidende behandelingen met thiotepa varieerde het terugvalpercentage van 15% tot 44%. Deze gegevens ondersteunen de werkzaamheid van voorbereidende behandelingen op basis van thiotepa bij alle hematologische ziekten.

Totale overleving (OS): De OS varieerde van 50% tot 100% na een follow-up variërend van 9,4 tot 121 maanden.

Behandelingsgerelateerde mortaliteit (RRM) en transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM): de RRM-waarden varieerden van 0% tot 2,5%. De TRM-waarden varieerden van 0% tot 30%, wat een bevestiging is van de veiligheid van de voorbereidende behandeling met thiotepa voor allogene HPCT bij pediatrische patiënten met hematologische ziekten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Thiotepa wordt onregelmatig opgenomen uit het maag-darmkanaal: in verband met instabiliteit in een zure omgeving wordt thiotepa niet oraal toegediend.

Distributie

Thiotepa is een zeer lipofiele verbinding. Na intraveneuze toediening kunnen plasmaconcentraties van de werkzame stof worden beschreven volgens een twee-compartimentenmodel met een snelle distributiefase. Het distributievolume van thiotepa is groot. Waarden variërend van 40,8 l/m² tot 75 l/m² zijn gemeld, wat de totale hoeveelheid lichaamsvocht benadert. Het schijnbare distributievolume van thiotepa lijkt los te staan van de toegediende dosis. De niet-eiwitgebonden fractie in het plasma is 70-90%; er is een geringe binding van thiotepa aan gammaglobuline en minimale albuminebinding (10-30%) gemeld.

Na intraveneuze toediening is de blootstelling van de cerebrospinale vloeistof (CSF) aan het geneesmiddel bijna gelijk aan de blootstelling die in plasma wordt bereikt; de gemiddelde verhouding tussen AUC in CSF en AUC in plasma is 0,93 voor thiotepa. De concentraties van TEPA, de als eerste gerapporteerde actieve metaboliet van thiotepa, in CSF en in plasma overschrijden de concentraties van de moederverbinding.

Biotransformatie

Thiotepa ondergaat een snel en uitvoerig levermetabolisme en er konden binnen 1 uur na de infusie metabolieten in de urine worden gedetecteerd. De metabolieten zijn actieve alkylerende middelen, maar de rol die ze spelen bij de antitumoractiviteit van thiotepa is nog onduidelijk. Thiotepa ondergaat oxidatieve ontzwaveling via het cytochroom P450 van de CYP2B- en CYP3A-iso-enzymfamilies naar de belangrijke en actieve metaboliet TEPA (tri-ethyleenfosforamide). De totale hoeveelheid uitgescheiden thiotepa en de geïdentificeerde metabolieten ervan zijn verantwoordelijk voor 54-100% van de totale alkylerende activiteit, wat wijst op de aanwezigheid van andere alkylerende metabolieten. Tijdens de omzetting van GSH-conjugaten in N-acetylcysteïneconjugaten worden GSH-, cysteïnylglycine- en cysteïneconjugaten gevormd. Deze metabolieten worden niet in urine

aangetroffen en als ze worden gevormd, worden ze vermoedelijk uitgescheiden in de gal of als tussenmetabolieten die snel in thiotepamercapuraat worden omgezet.

Eliminatie

De totale klaring van thiotepa varieerde van 11,4 tot 23,2 l/uur/m². De eliminatiehalfwaardetijd varieerde van 1,5 tot 4,1 uur. De geïdentificeerde metabolieten TEPA, monochloortepa en thiotepamercapuraat worden allemaal in de urine uitgescheiden. De uitscheiding van thiotepa en TEPA in de urine is bijna volledig na respectievelijk 6 en 8 uur. Het gemiddelde terugwinnen van thiotepa en de metabolieten ervan in de urine is 0,5% voor het ongewijzigde geneesmiddel en monochloortepa, en 11% voor TEPA en thiotepamercapuraat.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is geen duidelijk bewijs voor saturatie van metabole klaringsmechanismen bij hoge doses thiotepa.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van een hoge dosis thiotepa bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar blijkt niet te verschillen van de farmacokinetiek die is gemeld bij kinderen die 75 mg/m² of volwassenen die een vergelijkbare dosis krijgen toegediend.

Nierfunctiestoornis

De effecten van een nierfunctiestoornis op de eliminatie van thiotepa zijn niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

De effecten van een leverfunctiestoornis op het metabolisme en de eliminatie van thiotepa zijn niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij acute en herhaalde dosering uitgevoerd.

Thiotepa bleek *in vitro* en *in vivo* genotoxisch te zijn en carcinogeen bij muizen en ratten.

Thiotepa bleek de vruchtbaarheid en de spermatogenese bij mannelijke muizen en de werking van de eierstokken bij vrouwelijke muizen te verminderen. Het was teratogeen bij muizen en ratten en veroorzaakte foetale sterfte bij konijnen. Deze effecten werden waargenomen bij lagere doses dan de doses die gebruikt worden bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Thiotepa Riemser is instabiel in zure omstandigheden.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 18 maanden

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 24 maanden

Na reconstitutie

Bij gebruik is de chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie aangetoond gedurende 8 uur, indien bewaard bij 2 °C - 8 °C.

Na verdunning

Bij gebruik is de chemische en fysische stabiliteit na verdunning aangetoond gedurende 24 uur, indien bewaard bij 2 °C - 8 °C en gedurende 4 uur, indien bewaard bij 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product meteen na verdunning te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt bij gebruik de verantwoordelijkheid voor de bewaartijden en -condities tot aan het gebruik bij de gebruiker; als de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities, zouden deze tijden en omstandigheden normaal gesproken de hierboven gemelde tijden en omstandigheden niet mogen overschrijden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere type I glazen injectieflacon met een stop van broombutyl die 15 mg thiotepa bevat.

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere type I glazen injectieflacon met een stop van broombutyl die 100 mg thiotepa bevat.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van Thiotepa Riemser

De specifieke procedures voor het hanteren en verwijderen van geneesmiddelen tegen kanker moeten in acht worden genomen. Bij alle handelingen waarbij het geneesmiddel wordt overgebracht, moeten strikte aseptische technieken worden nageleefd, bij voorkeur met behulp van afzuiging met een verticale laminaire luchtstroom voor de veiligheid.

Net als andere cytotoxische samenstellingen moeten Thiotepa Riemser-oplossingen voorzichtig worden gehanteerd en bereid om onbedoeld contact met de huid of slijmvliezen te voorkomen. Er kunnen topische reacties door onbedoelde blootstelling aan thiotepa optreden. Daarom wordt aangeraden handschoenen te dragen tijdens het klaarmaken van de oplossing voor infusie. Als de thiotepaoplossing onbedoeld in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk grondig worden gewassen met water en zeep. Als thiotepa per ongeluk in contact komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig met water worden gespoeld.

Reconstitutie

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Thiotepa Riemser moet worden gereconstitueerd met 1,5 ml steriel water voor injecties.
Zuig met een spuit voorzien van een naald aseptisch 1,5 ml steriel water voor injecties op.

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Thiotepa Riemser moet worden gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties.
Zuig met een spuit voorzien van een naald aseptisch 10 ml steriel water voor injecties op.

Injecteer de inhoud van de spuit door de rubberen stop in de injectieflacon.
Verwijder de spuit en de naald en meng handmatig door de injectieflacon herhaaldelijk om te keren.
Er mag uitsluitend een kleurloze oplossing zonder vaste deeltjes worden gebruikt. Gereconstitueerde oplossingen kunnen af en toe opalescentie vertonen; dergelijke oplossingen kunnen nog steeds worden toegediend.

Verdere verdunning in de infuuszak

De gereconstitueerde oplossing is hypotonisch en moet voorafgaand aan toediening verder worden verdund met 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (1 000 ml als de dosis hoger is dan 500 mg) of met een toepasselijk volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) om een uiteindelijke Thiotepa Riemser-concentratie tussen 0,5 en 1 mg/ml te verkrijgen.

Toediening

Thiotepa Riemser-infusieoplossing dient voorafgaand aan de toediening visueel te worden gecontroleerd op vaste deeltjes. Oplossingen die neerslag bevatten, moeten worden weggegooid. Vóór en na iedere infusie moet de lijn van de verblijfskatheter worden doorgespoeld met ongeveer 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

De infusieoplossing moet aan patiënten worden toegediend met behulp van een infuuset voorzien van een infuusfilter van 0,2 µm. Het filteren verandert niets aan de werkingskracht van de oplossing.

Verwijderen

Thiotepa Riemser is uitsluitend bedoeld voor enkelvoudig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thiotepa Riemsier 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
thiotepa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 15 mg thiotepa. Na reconstitutie met 1,5 ml water voor injecties bevat elke ml 10 mg thiotepa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik, na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na reconstitutie binnen 8 uur gebruiken, indien bewaard in de koelkast.
Na verdunning binnen 24 uur gebruiken, indien bewaard in de koelkast.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1536/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat
thiotepa
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Cytotoxisch

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

15 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thiotepa Riemsier 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
thiotepa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 100 mg thiotepa. Na reconstitutie met 10 ml water voor injecties bevat elke ml 10 mg thiotepa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik, na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na reconstitutie binnen 8 uur gebruiken, indien bewaard in de koelkast.
Na verdunning binnen 24 uur gebruiken, indien bewaard in de koelkast.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1536/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat
thiotepa
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Cytotoxisch

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

thiotepa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Thiotepa Riemser en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Thiotepa Riemser en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Thiotepa Riemser bevat de werkzame stof thiotepa, behorend tot de groep geneesmiddelen die alkyliserende stoffen worden genoemd.

Thiotepa Riemser wordt gebruikt om patiënten voor te bereiden op een beenmergtransplantatie. Het vernietigt beenmergcellen. Hierdoor is het mogelijk nieuwe beenmergcellen (hematopoëtische voorlopercellen) te transplanteren, die op hun beurt het lichaam in staat stellen gezonde bloedcellen te produceren.

Thiotepa Riemser kan worden gebruikt bij volwassenen, kinderen en jongeren tot 18 jaar.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor thiotepa,
- u bent zwanger of mogelijk zwanger,
- u geeft borstvoeding,
- u krijgt een vaccin tegen gele koorts, een vaccin met levende virussen of een bacterieel vaccin.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het aan uw arts als u

- lever- of nierklachten heeft;
- hart- of longklachten heeft;
- insulten/aanvallen (epilepsie) heeft of heeft gehad (bij behandeling met fenytoïne of fosfenytoïne).

Omdat Thiotepa Riemser beenmergcellen vernietigt die zorgen voor de productie van bloedcellen, zal regelmatig tijdens de behandeling bloedonderzoek worden uitgevoerd om uw aantal bloedcellen te controleren.

Om infecties te voorkomen en te beheersen, zult u anti-infectiemiddelen krijgen.

Thiotepa Riemser kan mogelijk in de toekomst een andere vorm van kanker veroorzaken. Uw arts zal dit risico met u bespreken.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Thiotepa Riemser nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat dat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts voordat u met Thiotepa Riemser wordt behandeld. U mag Thiotepa Riemser niet gebruiken tijdens de zwangerschap.

Zowel vrouwen als mannen die Thiotepa Riemser gebruiken, moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. Mannen mogen tijdens de behandeling en gedurende een jaar na afloop van de behandeling geen kinderen verwekken.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit voorzorg mogen vrouwen tijdens de behandeling met Thiotepa Riemser geen borstvoeding geven.

Thiotepa Riemser kan leiden tot een afname van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Mannen moeten voorafgaand aan de behandeling advies inwinnen over het bewaren van sperma.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is waarschijnlijk dat bepaalde bijwerkingen van thiotepa, zoals duizeligheid, hoofdpijn en wazig zien, uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen, kunnen beïnvloeden. Rijd geen auto en gebruik geen machines als u zulke bijwerkingen opmerkt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts berekent de dosis op basis van uw lichaamsoppervlakte of -gewicht en uw ziekte.

Hoe wordt Thiotepa Riemser toegediend?

Thiotepa Riemser wordt na verdunning van een enkele injectieflacon als intraveneuze infusie (indruppeling in een ader) toegediend door een bevoegde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Iedere infusie duurt 2-4 uur.

Toedieningsfrequentie

U krijgt iedere 12 of 24 uur een infusie toegediend. De behandeling kan tot 5 dagen duren. De toedieningsfrequentie en de behandelingsduur zijn afhankelijk van uw ziekte.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen van de behandeling met Thiotepa Riemser of de transplantatie kunnen de volgende zijn:

- afname van het aantal circulerende bloedcellen (beoogd effect van het geneesmiddel om u voor te bereiden op uw transplantatie-infusie);
- infectie;
- leveraandoeningen, waaronder blokkering van een leverader;
- het transplantaat valt uw lichaam aan (graft-versus-hostziekte);
- ademhalingsproblemen.

Uw arts zal uw bloedbeeld en de waarden van de leverenzymen regelmatig controleren om deze verschijnselen op te sporen en te beheersen.

Andere bijwerkingen van Thiotepa Riemser die met een bepaalde frequentie kunnen optreden, worden als volgt vermeld:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers optreden)

- verhoogde vatbaarheid voor infectie
- ontstekingen in het hele lichaam (sepsis)
- afname van het aantal witte bloedcellen, bloedplaatjes en rode bloedcellen (anemie)
- de getransplanteerde cellen vallen uw lichaam aan (graft-versus-hostziekte)
- duizeligheid, hoofdpijn, wazig zien
- onwillekeurig schokken van het lichaam (convulsie)
- tintelingen, prikkelingen of gevoelloosheid (paresthesie)
- gedeeltelijk verlies van vermogen tot bewegen
- hartstilstand
- misselijkheid, braken, diarree
- ontsteking van het slijmvlies in de mond (mucositis)
- geïrriteerde maag, slokdarm, darmen
- ontsteking van de dikke darm (het colon)
- anorexie, verminderde eetlust
- hoog glucosegehalte in het bloed
- huiduitslag, jeuk, vervellen
- pigmentstoornis (niet te verwarren met geelzucht – zie hieronder)
- rode huid (erytheem)
- haaruitval
- rug- en buikpijn, pijn
- spier- en gewrichtspijn
- abnormale elektrische activiteit in het hart (aritmie)
- ontsteking van het longweefsel
- vergrote lever
- veranderde orgaanfunctie
- blokkering van een leverader (veno-occlusieve ziekte, VOD)
- gele verkleuring van de huid en ogen (geelzucht)
- slecht horen
- lymfeobstructie
- hoge bloeddruk
- toename van lever-, nier- en spijsverteringsenzymen
- abnormale concentraties elektrolyten in het bloed
- gewichtstoename
- koorts, algehele zwakte, koude rillingen
- bloeding (hemorragie)
- bloedneus
- algehele zwelling als gevolg van vochtophoping (oedeem)
- pijn of ontsteking op de injectieplaats
- oogontsteking (conjunctivitis)
- afname van het aantal spermacellen
- vaginale bloeding
- het uitblijven van de menstruatie (amenorroe)
- geheugenverlies
- vertraagde toename in gewicht en lengte
- blaasaandoening
- onvoldoende productie van testosteron
- onvoldoende productie van schildklierhormonen
- onvoldoende activiteit van de hersenklier (hypofyse)
- verwardheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers optreden)

- angst, verwardheid
- abnormale buitenwaartse uitstulping van een van de slagaders in de hersenen (intracraniaal aneurysma)
- toename van creatininegehalte
- allergische reacties
- afsluiting van een bloedvat (embolie)
- hartritmestoornis
- hartfalen
- onvoldoende bloedsomloop als gevolg van hartzwakte (cardiovasculaire insufficiëntie)
- zuurstoftekort
- vochtophoping in de longen (longoedeem)
- longbloeding
- ademstilstand
- bloed in de urine (hematurie) en matig nierfalen
- ontsteking van de urineblaas
- moeite met urineren en verminderde uitscheiding van urine (dysurie en oligurie)
- verhoogde concentratie stikstofcomponenten in de bloedstroom
- staar (cataract)
- leverfalen
- hersenbloeding
- hoest
- verstopping en maagklachten
- darmverstopping
- maagperforatie
- veranderingen in spierspanning
- ernstig verstoorde coördinatie van de spierbeweging
- blauwe plekken veroorzaakt door een laag aantal bloedplaatjes
- menopauzale verschijnselen
- kanker (tweede kwaadaardige aandoening)
- abnormale hersenfunctie
- mannelijke en vrouwelijke onvruchtbaarheid

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers optreden)

- ontsteking en afschilfering van de huid (erythrodermische psoriasis)
- delirium, nervositeit, hallucinatie, agitatie
- maag-darmzweer
- ontsteking van het hartspierweefsel (myocarditis)
- abnormale harttoestand (cardiomyopathie)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- verhoogde bloeddruk in de slagaders (bloedvaten) van de longen (pulmonale arteriële hypertensie)
- ernstige beschadiging van de huid (bijvoorbeeld ernstige letsels, blaarvorming enz.) die mogelijk het volledige lichaamsoppervlak aantast en zelfs levensbedreigend kan zijn
- beschadiging van een onderdeel van de hersenen (de zogenaamde witte stof), die zelfs levensbedreigend kan zijn (leuko-encefalopathie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van de maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Na reconstitutie is het product stabiel gedurende 8 uur, indien bewaard bij 2 °C - 8 °C.

Na verdunning is het product stabiel gedurende 24 uur, indien bewaard bij 2 °C - 8 °C en gedurende 4 uur, indien bewaard bij 25 °C. Uit microbiologisch oogpunt dient het product meteen te worden gebruikt.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

- De werkzame stof in dit middel is thiotepa. Eén injectieflacon bevat 15 mg thiotepa. Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

- De werkzame stof in dit middel is thiotepa. Eén injectieflacon bevat 100 mg thiotepa. Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg thiotepa (10 mg/ml).
- Thiotepa Riemser bevat geen andere stoffen.

Hoe ziet Thiotepa Riemser eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Thiotepa Riemser is een wit kristallijn poeder, geleverd in een glazen injectieflacon met 15 mg thiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Thiotepa Riemser is een wit kristallijn poeder, geleverd in een glazen injectieflacon met 100 mg thiotepa.

Iedere doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Duitsland

Fabrikant

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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
Tel: 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

HANDLEIDING VOOR DE BEREIDING

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
thiotepa

Lees deze handleiding voordat u Thiotepa Riemser bereidt en toedient.

1. PRESENTATIE

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Thiotepa Riemser wordt geleverd als 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Thiotepa Riemser wordt geleverd als 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Voorafgaand aan de toediening moet Thiotepa Riemser worden gereconstitueerd en verdund.

2. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN EN ANDERE INSTRUCTIES

Algemeen

De specifieke procedures voor het hanteren en verwijderen van geneesmiddelen tegen kanker moeten in acht worden genomen. Bij alle handelingen waarbij het geneesmiddel wordt overgebracht, moeten strikte aseptische technieken worden nageleefd, bij voorkeur met behulp van afzuiging met een verticale laminaire luchtstroom voor de veiligheid.

Net als andere cytotoxische samenstellingen moeten Thiotepa Riemser-oplossingen voorzichtig worden gehanteerd en bereid om onbedoeld contact met de huid of slijmvliezen te voorkomen. Er kunnen topische reacties veroorzaakt door onbedoelde blootstelling aan thiotepa optreden. Daarom wordt aangeraden handschoenen te dragen tijdens het klaarmaken van de oplossing voor infusie. Als de thiotepaoplossing onbedoeld in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk grondig worden gewassen met water en zeep. Als thiotepa per ongeluk in contact komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig met water worden gespoeld.

Berekening van de dosis Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser wordt voorafgaand aan conventionele hematopoëtische voorloperceltransplantatie (HPCT), in combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen, in verschillende doses toegediend bij patiënten met hematologische ziekten of vaste tumoren.

De dosering van Thiotepa Riemser wordt bij volwassen en pediatrische patiënten aangegeven per type HPCT (autoloog of allogeen) en de soort aandoening.

Dosering bij volwassenen

AUTOLOGE HPCT

Hematologische ziekten

De aanbevolen dosis bij hematologische ziekten varieert van 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) tot 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 4 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT

toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 900 mg/m² (24,32 mg/kg) niet wordt overschreden.

LYMFOOM

De aanbevolen dosis varieert van 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) tot 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 4 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 900 mg/m² (24,32 mg/kg) niet wordt overschreden.

CENTRAAL ZENUWSTELSEL (CZS)-LYMFOOM

De aanbevolen dosis is 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), gedurende 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 370 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

MULTIPEL MYELOOM

De aanbevolen dosis varieert van 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 750 mg/m² (20,27 mg/kg) niet wordt overschreden.

Vaste tumoren

De aanbevolen dosis bij vaste tumoren varieert van 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 5 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 800 mg/m² (21,62 mg/kg) niet wordt overschreden.

BORSTKANKER

De aanbevolen dosis varieert van 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 tot 5 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 800 mg/m² (21,62 mg/kg) niet wordt overschreden.

CZS-TUMOREN

De aanbevolen dosis varieert van 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 tot 4 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 750 mg/m² (20,27 mg/kg) niet wordt overschreden.

OVARIUMKANKER

De aanbevolen dosis is 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), gedurende 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 500 mg/m² (13,51 mg/kg) niet wordt overschreden.

KIEMCELTUMOREN

De aanbevolen dosis varieert van 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 750 mg/m² (20,27 mg/kg) niet wordt overschreden.

ALLOGENE HPCT

Hematologische ziekten

De aanbevolen dosis bij hematologische ziekten varieert van 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) tot 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 1 tot 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 555 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

LYMFOOM

De aanbevolen dosis bij lymfoom is 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 370 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

MULTIPEL MYELOOM

De aanbevolen dosis is 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 185 mg/m² (5 mg/kg) niet wordt overschreden.

LEUKEMIE

De aanbevolen dosis varieert van 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) tot 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 1 tot 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 555 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

THALASSEMIE

De aanbevolen dosis is 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 370 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Dosering bij pediatrische patiënten

AUTOLOGE HPCT

Vaste tumoren

De aanbevolen dosis bij vaste tumoren varieert van 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) tot 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 2 tot 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 1 050 mg/m² (42 mg/kg) niet wordt overschreden.

CZS-TUMOREN

De aanbevolen dosis varieert van 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) tot 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan autologe HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 1 050 mg/m² (42 mg/kg) niet wordt overschreden.

ALLOGENE HPCT

Hematologische ziekten

De aanbevolen dosis bij hematologische ziekten varieert van 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), afhankelijk van de combinatie met andere chemotherapeutische geneesmiddelen gedurende 1 tot 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over één of twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende

behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 375 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

LEUKEMIE

De aanbevolen dosis is 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

THALASSEMIE

De aanbevolen dosis varieert van 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) tot 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

REFRACTAIRE CYTOPENIE

De aanbevolen dosis is 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), gedurende 3 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 375 mg/m² (15 mg/kg) niet wordt overschreden.

GENETISCHE ZIEKTEN

De aanbevolen dosis is 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag), gedurende 2 achtereenvolgende dagen voorafgaand aan allogene HPCT toegediend als een enkele infusie per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

SIKKELCELANEMIE

De aanbevolen dosis is 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag), voorafgaand aan allogene HPCT toegediend, verdeeld over twee infusies per dag, waarbij gedurende de gehele voorbereidende behandeling de totale maximale cumulatieve dosis van 250 mg/m² (10 mg/kg) niet wordt overschreden.

Reconstitutie

Thiotepa Riemser 15 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Thiotepa Riemser moet worden gereconstitueerd met 1,5 ml steriel water voor injecties.

Zuig met een spuit voorzien van een naald aseptisch 1,5 ml steriel water voor injecties op.

Thiotepa Riemser 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Thiotepa Riemser moet worden gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties.

Zuig met een spuit voorzien van een naald aseptisch 10 ml steriel water voor injecties op.

Injecteer de inhoud van de spuit door de rubberen stop in de injectieflacon.

Verwijder de spuit en de naald en meng handmatig door de injectieflacon herhaaldelijk om te keren.

Er mag uitsluitend een kleurloze oplossing zonder vaste deeltjes worden gebruikt. Gereconstitueerde oplossingen kunnen af en toe opalescentie vertonen; dergelijke oplossingen kunnen nog steeds worden toegediend.

Verdere verdunning in de infuuszak

De gereconstitueerde oplossing is hypotonisch en moet voorafgaand aan toediening verder worden verdund met 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (1 000 ml als de dosis hoger is dan 500 mg) of met een toepasselijk volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) om een uiteindelijke Thiotepa Riemser-concentratie tussen 0,5 en 1 mg/ml te verkrijgen.

Toediening

Thiotepa Riemser-infusieoplossing dient voorafgaand aan de toediening visueel te worden gecontroleerd op vaste deeltjes. Oplossingen die neerslag bevatten, moeten worden weggegooid.

De infusieoplossing moet aan patiënten worden toegediend met behulp van een infuusset met een infuusfilter van 0,2 µm. Het filteren verandert niets aan de werkingskracht van de oplossing.

Thiotepa Riemser dient gedurende 2-4 uur op aseptische wijze als infusie te worden toegediend bij kamertemperatuur (circa 25 °C) en onder normale lichtomstandigheden.

Vóór en na iedere infusie moet de lijn van de verblijfskatheter worden doorgespoeld met ongeveer 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Verwijderen

Thiotepa Riemser is uitsluitend bedoeld voor enkelvoudig gebruik.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.