ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 15 mg tiotepy.
Po rekonstytucji w 1,5 ml wody do wstrzykiwań każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 100 mg tiotepy.
Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Biały, krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Thiotepa Riemser jest wskazany w leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi:

- z napromienianiem całego ciała lub bez, jako leczenie kondycjonujące przed allogenicznym lub autologicznym przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. haematopoietic progenitor cell transplantation – HPCT) w chorobach układu krwiotwórczego u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci.
- w leczeniu guzów litych u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci, kiedy właściwym leczeniem jest chemioterapia wysokodawkowa z następowym przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie produktu leczniczego Thiotepa Riemser powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Thiotepa Riemser jest stosowany w różnych dawkach, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego lub guzami litymi przed HPCT.

Dawkowanie produktu leczniczego Thiotepa Riemser podano dla pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w zależności od typu HPCT (autologiczny lub allogeniczny) i choroby.

Dorośli

AUTOLOGICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m^2 pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m^2 pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m^2 pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHŁONIAK
Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m^2 pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m^2 pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m^2 pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHŁONIAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)
Zalecana dawka wynosi 185 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
SZPICZAK MNOGI
Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m^2 pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m^2 pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 120 mg/m^2 pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 2 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m^2 pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
RAK SUTKA
Zalecana dawka wynosi od 120 mg/m^2 pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m^2 pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
GUZY OUN
Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m^2 pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 3 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m^2 pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
RAK JAJNIKA
Zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 500 mg/m^2 pc. (13,51 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

GUZY ZARODKOWE
Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m^2 pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m^2 pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 185 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m^2 pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHŁONIAK
Zalecana dawka w chłoniaku wynosi 370 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
SZPICZAK MNOGI
Zalecana dawka wynosi 185 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym dobowym wlewie przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 185 mg/m^2 pc. (5 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
BIAŁACZKA
Zalecana dawka wynosi od 185 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m^2 pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 1 do 2 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
TALASEMIA
Zalecana dawka wynosi 370 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Dzieci i młodzież

AUTOLOGICZNY HPCT

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 150 mg/m^2 pc./dobę (6 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m^2 pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 do 3 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1 050 mg/m^2 pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
GUZY OUN
Zalecana dawka wynosi od 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m^2 pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1 050 mg/m^2 pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
BIAŁACZKA
Zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
TALASEMIA
Zalecana dawka wynosi od 200 mg/m^2 pc./dobę (8 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
OPORNA CYTOPENIA
Zalecana dawka wynosi 125 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHOROBY GENETYCZNE
Zalecana dawka wynosi 125 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
NIEDOKRWISTOŚĆ SIERPOWATA
Zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Tiotepa i jej metabolity są w niewielkim stopniu wydalane z moczem, dlatego u osób z niewydolnością nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie zaleca się modyfikacji dawki. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny stosowania tiotepy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością wątroby. Nie zaleca się modyfikacji dawki w przypadku przemijających zmian parametrów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących oceny stosowania tiotepy u osób w podeszłym wieku. Jednak w badaniach klinicznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat stosowano takie same dawki łączne jak u innych pacjentów. Nie było potrzeby modyfikacji dawki.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Thiotepa Riemser jest przeznaczony do podawania dożylnego. Powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia w postaci wlewu dożylnego trwającego 2–4 godziny przy użyciu cewnika umieszczonego w żyle centralnej.

Każdą fiolkę zawierającą 15 mg tiotepy należy zrekonstytuować w 1,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Każdą fiolkę zawierającą 100 mg tiotepy należy zrekonstytuować w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Całkowitą objętość zrekonstytuowanych fiolek, które mają być wstrzyknięte, należy przed podaniem dodatkowo rozcieńczyć w 500 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (1 000 ml, jeśli dawka jest większa niż 500 mg). U dzieci i młodzieży, jeśli dawka jest mniejsza niż 250 mg, można użyć odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, tak aby otrzymać produkt Thiotepa Riemser o stężeniu końcowym między 0,5 a 1 mg/mL. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i dalszego rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Przypadkowy kontakt z tiotepą może wywołać reakcje miejscowe. Dlatego podczas przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się zakładanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.
Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
Jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze i szczepionkami zawierającymi żywe wirusy i bakterie (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wskutek leczenia tiotepą w zalecanej dawce i zgodnie z zalecanym schematem dochodzi do głębokiej mielosupresji, która występuje u wszystkich pacjentów. Może rozwinąć się ciężka granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość lub którekolwiek z tych objawów łącznie. Podczas leczenia i aż do momentu wyzdrowienia należy wykonywać częste badania morfologii krwi z różnicowaniem krwinek białych i oceną liczby płytek krwi. W zależności od wskazań klinicznych należy stosować przetoczenia płytek krwi i krwinek czerwonych oraz czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Podczas leczenia tiotepą i przez okres co najmniej 30 dni po przeszczepie zaleca się codzienne oznaczanie liczby krwinek białych i płytek krwi.

W okresie neutropenii należy rozważyć profilaktyczne lub empiryczne stosowanie leków przeciwko zakażeniom (bakteryjnym, grzybiczym, wirusowym) w profilaktyce i leczeniu zakażeń.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tiotepy u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością wątroby. Podczas leczenia takich pacjentów, po przeszczepie zaleca się regularne monitorowanie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny w surowicy w celu wczesnego wykrycia hepatotoksyczności.

U pacjentów po przebytej radioterapii przewyższającej trzy cykle chemioterapii lub równoważnej bądź u osób po przeszczepie komórek macierzystych może wystąpić zwiększone ryzyko choroby zarostowej żył wątrobowych (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozpoznanymi chorobami serca, a podczas stosowania tiotepy należy regularnie monitorować czynność serca.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami nerek, a podczas leczenia za pomocą tiotepy okresowo monitorować czynność nerek.

Tiotepa może wywierać toksyczny wpływ na płuca, który może się nakładać na działania innych leków cytotoksycznych (busulfan, fludarabina, cyklofosfamid) (patrz punkt 4.8).

Wcześniejsze napromienianie mózgu lub czaszki i rdzenia kręgowego może przyczyniać się do wystąpienia ciężkich reakcji toksycznych (np. encefalopatia).

Należy poinformować pacjenta o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów wtórnych wskutek stosowania tiotepy, która jest znanym czynnikiem rakotwórczym u ludzi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z żywymi atenuowanymi szczepionkami (z wyjątkiem szczepionek przeciwko żółtej febrze), fenytoiną i fosfenytoiną (patrz punkt 4.5).

Tiotepy nie wolno stosować równocześnie z cyklofosfamidem, jeśli oba produkty lecznicze są obecne w tym samym schemacie leczenia kondycjonującego. Produkt Thiotepa Riemser należy podać po zakończeniu ewentualnego wlewu cyklofosfamidu (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i inhibitorów CYP2B6 lub CYP3A4 należy dokładnie monitorować kliniczny stan pacjenta (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak większość środków alkilujących, tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia i nie powinni płodzić potomstwa w okresie leczenia i przez rok po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Specyficzne interakcje z tiotepą
Nie należy podawać żywych szczepionek bakteryjnych i wirusowych pacjentom leczonym chemioterapeutykami immunosupresyjnymi, a pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące.

Wydaje się, że tiotepa jest metabolizowana z udziałem CYP2B6 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie leku z inhibitorami CYP2B6 (na przykład klopidogrel i tyklopidyna) lub CYP3A4 (na przykład azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, i inhibitory proteazy) może prowadzić do zwiększenia stężenia tiotepy w osoczu i potencjalnego zmniejszenia stężenia aktywnego metabolitu TEPA. Jednoczesne podawanie induktorów cytochromu P450 (takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital) może prowadzić do zwiększenia metabolizmu tiotepy i w rezultacie do podwyższenia stężenia jej aktywnego metabolitu w osoczu. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i tych produktów leczniczych należy dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta.

Tiotepa jest słabym inhibitorem CYP2B6 i może przez to potencjalnie zwiększać w osoczu stężenia substancji metabolizowanych z udziałem CYP2B6, takich jak ifosfamid, tamoksyfen, bupropion, efawirenz i cyklofosfamid. CYP2B6 katalizuje metaboliczną konwersję cyklofosfamidu do jego aktywnej postaci 4-hydroksycyklofosfamidu (4-OHCP), dlatego jednoczesne stosowanie tiotepy może prowadzić do zmniejszenia stężenia aktywnego 4-OHCP. Zatem podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i tych produktów leczniczych należy monitorować stan kliniczny pacjenta.

Przeciwwskazania dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi lekami
Szczepionka przeciwko żółtej febrze: ryzyko śmiertelnej ogólnoustrojowej choroby wywołanej szczepieniem.

Ogólnie rzecz biorąc, żywych szczepionek wirusowych i bakteryjnych nie wolno podawać pacjentom otrzymującym immunosupresyjny lek chemioterapeutyczny i muszą upłynąć co najmniej trzy miesiące pomiędzy zakończeniem leczenia a szczepieniem.

Leki, których jednoczesne stosowanie nie jest zalecane
Żywe szczepionki atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ryzyko ogólnoustrojowej, możliwie śmiertelnej choroby. Ryzyko zwiększa się u osób, u których z powodu choroby podstawowej doszło już do immunosupresji.

Jeśli to możliwe, w zastępstwie należy zastosować inaktywowaną szczepionkę wirusową (poliomyelitis).

Fenytoina: ryzyko nasilenia drgawek w wyniku zmniejszenia wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym przez cytotoksyczny produkt leczniczy lub ryzyko zwiększenia toksyczności i utraty skuteczności cytotoksycznego produktu leczniczego z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Leki, których jednoczesne stosowanie należy rozważyć
Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Alkilujące środki chemioterapeutyczne, takie jak tiotepa, hamują aktywność pseudocholinoesterazy w osoczu o 35–70%. Działanie sukcynylocholiny może być wydłużone o 5 do 15 minut.

Tiotepy nie wolno stosować równocześnie z cyklofosfamidem, jeśli oba produkty lecznicze są obecne w tym samym schemacie leczenia kondycjonującego. Produkt Thiotepa Riemser należy podawać po zakończeniu ewentualnego wlewu cyklofosfamidu.

Jednoczesne stosowanie tiotepy z innymi lekami mielosupresyjnymi lub mielotoksycznymi (takimi jak cyklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabina, treosulfan) może zwiększać ryzyko niepożądanych działań hematologicznych z powodu nakładających się profilów toksyczności tych produktów leczniczych.

Interakcje wspólne dla wszystkich cytotoksycznych produktów leczniczych
W chorobach nowotworowych, ze względu na podwyższone ryzyko zakrzepicy, często stosowane są leki przeciwzakrzepowe. Ze względu na wysoką zmienność osobniczą stanu koagulacji podczas choroby nowotworowej i możliwe interakcje pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjenta doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy zwiększyć częstość oznaczania wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia, a przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy. Mężczyźni nie powinni płodzić potomstwa w okresie leczenia i przez rok po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.3).

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania tiotepy u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych wykazano, że podobnie jak większość środków alkilujących, tiotepa wywołuje obumieranie zarodka i płodu oraz powstawanie wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Dlatego tiotepa jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy tiotepa/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Z powodu właściwości farmakologicznych i potencjalnej toksyczności dla noworodków/dzieci karmionych piersią, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia tiotepą.

Płodność
Podobnie jak większość środków alkilujących tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Thiotepa Riemser wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Możliwe, że niektóre działania niepożądane tiotepy, takie jak zawroty głowy, bóle głowy i niewyraźne widzenie, mogą zaburzać te czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania tiotepy zostało ocenione podczas przeglądu zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w opublikowanych danych z badań klinicznych. W tych badaniach tiotepa była stosowana u łącznie 6 588 pacjentów dorosłych i 902 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Ciężkie działania toksyczne dotyczące układu hematologicznego, wątroby i układu oddechowego zostały uznane za spodziewane skutki leczenia kondycjonującego i procesu przeszczepu. Obejmują one zakażenia i chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), które, chociaż nie bezpośrednio związane z leczeniem, były głównymi przyczynami chorobowości i śmiertelności, zwłaszcza w przypadku allogenicznych HPCT.
Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania różnych schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę to: zakażenia, cytopenia, ostra GVHD, przewlekła GVHD, zaburzenia żołądka i jelit, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie błon śluzowych.

Leukoencefalopatia
U pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci, którzy wcześniej byli wielokrotnie poddawani chemioterapii, w tym leczeniu metotreksatem i radioterapią, po leczeniu tiotepą stwierdzano przypadki leukoencefalopatii, w niektórych przypadkach zakończonej zgonem.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dorośli

Poniżej, według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania, zestawiono działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem kondycjonującym zawierającym tiotepę, które były zgłaszane u dorosłych pacjentów częściej niż w pojedynczych przypadkach. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na zakażenia Posocznica		Zespół wstrząsu toksycznego	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia Trombocytopenia Neutropenia z gorączką Niedokrwistość Pancytopenia Granulocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	Nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność przysadki mózgowej		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt Zmniejszony apetyt Hiperglikemia			
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania Zaburzenia stanu psychicznego	Niepokój	Majaczenie Nerwowość Omamy Pobudzenie	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy Niewyraźne widzenie Encefalopatia Drgawki Zaburzenia czucia	Tętniak wewnątrz-czaszkowy Zaburzenia pozapiramidowe Zaburzenia funkcji poznawczych Krwotok mózgowy		Leuko-encefalopatia
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Zaćma		
Zaburzenia ucha i błędnika	Osłabienie słuchu Ototoksyczność Szumy uszne			
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca	Tachykardia Niewydolność serca	Kardiomiopatia Zapalenie mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe	Obrzęk limfatyczny Nadciśnienie tętnicze	Krwotok Zator		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Idiopatyczne zapalenie płuc Krwawienia z nosa	Obrzęk płuc Kaszel Zapalenie pęcherzyków płucnych	Niedotlenienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zapalenie przełyku Wymioty Biegunka Niestrawność Ból brzucha Zapalenie jelit Zapalenie jelita grubego	Zaparcie Perforacja przewodu pokarmowego Niedrożność jelit	Owrzodzenie przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych Powiększenie wątroby Żółtaczka			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Łysienie	Rumień	Zaburzenia pigmentacji Erytrodermia łuszczycowa	Ciężkie, toksyczne reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból mięśni Ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	Problemy z oddawaniem moczu Oliguria Niewydolność nerek Zapalenie pęcherza moczowego Krwiomocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak plemników w ejakulacie Brak miesiączki Krwawienie z pochwy	Objawy menopauzalne Niepłodność u kobiet Niepłodność u mężczyzn		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Osłabienie Dreszcze Obrzęki uogólnione Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia Ból w miejscu wstrzyknięcia Zapalenie błon śluzowych	Niewydolność wielonarządowa Ból		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności gamma-glutamylo-transferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		

Dzieci i młodzież

Poniżej, według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania, zestawiono działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem kondycjonującym zawierającym tiotepę, które były zgłaszane u dzieci i młodzieży częściej niż w pojedynczych przypadkach. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na zakażenia Posocznica	Plamica małopłytkowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia Neutropenia z gorączką Niedokrwistość Pancytopenia Granulocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi		
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność przysadki mózgowej Niedoczynność gonad Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia stanu psychicznego	Zaburzenia psychiczne wywołane ogólnym stanem zdrowia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Encefalopatia Drgawki Krwotok mózgowy Zaburzenia pamięci Niedowład	Ataksja	Leukoencefalopatia
Zaburzenia ucha i błędnika	Osłabienie słuchu		
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca	Niewydolność sercowo-naczyniowa Niewydolność serca	
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok	Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Idiopatyczne zapalenie płuc Krwotok płucny Obrzęk płuc Krwawienia z nosa Niedotlenienie Zatrzymanie oddychania	Tętnicze nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Wymioty Biegunka Ból brzucha	Zapalenie jelit Niedrożność jelit	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych	Niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Rumień Łuszczenie się skóry Zaburzenia pigmentacji		Ciężkie, toksyczne reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zahamowanie wzrostu		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia pęcherza moczowego	Niewydolność nerek Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Zapalenie błon śluzowych Ból Niewydolność wielonarządowa		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zaburzenia elektrolitowe we krwi Wydłużenie czasu protrombinowego	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia związanego z przedawkowaniem leku. Najważniejsze działania niepożądane spodziewane w przypadku przedawkowania to ablacja szpiku kostnego i pancytopenia. Nie jest znane antidotum na przedawkowanie tiotepy.

Należy ściśle monitorować stan hematologiczny i zastosować skuteczne środki podtrzymujące w zależności od wskazań leczniczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, kod ATC: L01AC01

Mechanizm działania
Tiotepa jest wieloczynnym środkiem cytotoksycznym związanym pod względem chemicznym i farmakologicznym z iperytem azotowym. Uważa się, że działanie radiomimetyczne tiotepy występuje poprzez uwolnienie rodników imin etylenowych, w wyniku czego, podobnie jak w przypadku radioterapii, dochodzi do rozerwania wiązań DNA np. poprzez alkilację guaniny w pozycji N-7, rozerwanie wiązania pomiędzy podstawą purynową i cukrem i uwolnienie alkilowanej guaniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Leczenie kondycjonujące musi prowadzić do zmniejszenia liczby komórek nowotworowych i w idealnym przypadku do eradykacji choroby. Tiotepa doprowadza do ablacji szpiku, ponieważ jej toksyczność ograniczająca dawkę umożliwia istotne zwiększanie dawki podczas wlewu autologicznych komórek macierzystych układu krwiotwórczego. W allogenicznym HPCT leczenie kondycjonujące musi doprowadzić do immunosupresji i ablacji szpiku w stopniu wystarczającym do uniknięcia odrzucenia przeszczepu przez gospodarza. Z powodu silnych właściwości mieloablacyjnych tiotepa zwiększa immunosupresję i ablację szpiku kostnego biorcy i w ten sposób umacnia przeszczep; kompensuje to utratę efektu przeszczep przeciwko białaczce (GvL) związanego z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Jako środek alkilujący tiotepa wywołuje największe zahamowanie wzrostu komórek guza *in vitro* przy najmniejszym zwiększeniu stężenia produktu leczniczego. Z powodu braku toksyczności pozaszpikowej pomimo zwiększenia dawki powyżej dawki mielotoksycznej, tiotepę stosuje się od dziesięcioleci w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi przed autologicznym i allogenicznym HPCT. Podsumowano wyniki opublikowanych badań klinicznych, stanowiące poparcie skuteczności tiotepy:

AUTOLOGICZNY HPCT
Choroby układu krwiotwórczego
Przeszczep: Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.
Przeżycie wolne od choroby (DFS): Wynosi 43% po pięciu latach, co potwierdza, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HTCP stanowią skuteczną strategię leczenia u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano 60% lub mniejszy odsetek nawrotów po ponad roku, co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności. W niektórych ocenionych schematach leczenia kondycjonującego obserwowano także mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po pięciu latach.
Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 29% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 22 do 63 miesięcy.
Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i *śmiertelność związana z przeszczepem (TRM)*: Wykazano wartości RRM w zakresie 2,5%–29%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 21% po roku, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.
Guzy lite
Przeszczep: Udowodniono mieloablacyjny wpływ leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę.
Przeżycie wolne od choroby (DFS): Odsetki zgłaszane w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznych HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z guzami litymi.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę wykazano mniejszy niż 60% odsetek nawrotów po ponad roku, co jest uznawane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności leku. W niektórych przypadkach wykazano 35% i 45% wskaźniki nawrotu, odpowiednio po 5 i 6 latach.
Ogólne przeżycie: Ogólne przeżycie wyniosło od 30% do 87% w okresie obserwacji trwającym od 11,7 do 87 miesięcy.

Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i *śmiertelność związana z przeszczepem (TRM)*: Wartości RRM wyniosły od 0% do 2%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 7,4%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w autologicznych HPCT u dorosłych pacjentów z guzami litymi.

ALLOGENICZNY HPCT
Choroby układu krwiotwórczego
Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego (92–100%) i uznano, że doszło do nich w spodziewanym czasie. Zatem można uznać, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę prowadzą do ablacji szpiku kostnego.
GvHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi): we wszystkich ocenionych schematach leczenia kondycjonującego odsetki występowania ostrej GvHD w stopniu III-IV były niskie (od 4% do 24%).
P*rzeżycie wolne od choroby (DFS)*: Odsetki zgłaszane po okresie obserwacji dłuższym niż 1 rok i trwającym do 5 lat potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po allogenicznych HPCT są skuteczne w leczeniu pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę wykazano niższy niż 40% odsetek nawrotów (co zostało uznane przez lekarzy za próg potwierdzenia skuteczności). W niektórych przypadkach wykazano niższe niż 40% wskaźniki nawrotu również po 5 i po 10 latach.
Ogólne przeżycie: Ogólne przeżycie mieściło się w zakresie od 31% do 81% w okresie obserwacji trwającym od 7,3 do 120 miesięcy.
Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i *śmiertelność związana z przeszczepem (TRM)*: wykazano niskie wartości, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w allogenicznych HPCT u dorosłych pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Dzieci i młodzież

AUTOLOGICZNY HPCT
Guzy lite
Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich zgłoszonych przypadkach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.
Przeżycie wolne od choroby (DFS): DFS mieściło się w zakresie od 46% do 70% w okresie obserwacji trwającym od 36 do 57 miesięcy. Biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu guzów litych wysokiego ryzyka, wyniki DFS potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po autologicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z guzami litymi.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 33% do 57% po 12–57 miesiącach. Biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci byli leczeni z powodu nawrotu choroby lub źle rokujących guzów litych, wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę.
Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 17% do 84% w okresie obserwacji od 12,3 do 99,6 miesiąca.
Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 26,7%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 18%, co potwierdza bezpieczeństwo schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę w autologicznych HPCT u dzieci i młodzieży z guzami litymi.

ALLOGENICZNY HPCT
Choroby układu krwiotwórczego
Przeszczep: Przeszczepy wykonano we wszystkich ocenianych schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę ze skutecznością sięgającą 96%–100%. Poprawa hematologiczna wystąpiła w oczekiwanym czasie.
Przeżycie wolne od choroby (DFS): Wykazano 40%–75% DFS w okresach obserwacji dłuższych niż 1 rok. Wyniki DSF potwierdzają, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające tiotepę po

allogenicznym HPCT są skuteczne w leczeniu dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.
Nawrót choroby: We wszystkich schematach leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę obserwowano odsetek nawrotów w zakresie od 15% do 44%. Wyniki te potwierdzają skuteczność schematów leczenia kondycjonującego zawierających tiotepę we wszystkich chorobach układu krwiotwórczego.
Ogólne przeżycie (OS): Ogólne przeżycie wyniosło od 50% do 100% w okresie obserwacji od 9,4 do 121 miesięcy.
Śmiertelność związana z leczeniem (RRM) i śmiertelność związana z przeszczepem (TRM): Wartości RRM wyniosły od 0% do 2,5%. Wartości TRM mieściły się w zakresie od 0% do 30%, co potwierdza bezpieczeństwo leczenia kondycjonującego zawierającego tiotepę w allogenicznych HPCT u dzieci i młodzieży z chorobami układu krwiotwórczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Wchłanianie tiotepy z przewodu pokarmowego jest niepewne: niestabilność kwasowa wyklucza doustne podawanie tiotepy.

Dystrybucja
Tiotepa jest środkiem o wysokiej lipofilności. Po podaniu dożylnym stężenia substancji czynnej w osoczu odpowiadają modelowi dwukompartmentowemu z fazą szybkiej dystrybucji. Objętość dystrybucji tiotepy jest duża i wynosi od 40,8 l/m^2 do 75 l/m^2, co oznacza dystrybucję w całkowitej ilości wody w organizmie. Wydaje się, że pozorna objętość dystrybucji tiotepy jest niezależna od podanej dawki. Frakcja niezwiązana z białkami osocza wynosi 70–90%; wykryto nieistotne wiązanie tiotepy z gamma-globulinami i minimalne wiązanie z albuminami (10–30%).
Po podaniu dożylnym ekspozycja płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) na produkt leczniczy jest prawie taka sama jak ta uzyskana w osoczu; średni stosunek wartości AUC w PMR do wartości AUC w osoczu dla tiotepy wynosi 0,93. Stężenia TEPA, pierwszego wykrytego aktywnego metabolitu tiotepy, w PMR i osoczu przewyższają stężenia składnika macierzystego.

Metabolizm
Tiotepa ulega szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi w wątrobie, a jej metabolity wykryto w moczu w ciągu 1 godziny po wlewie. Te metabolity to czynne środki alkilujące, ale znaczenie, jakie odgrywają w aktywności przeciwnowotworowej tiotepy, jest nadal niewyjaśnione. Tiotepa ulega desulfuryzacji oksydacyjnej w układzie enzymatycznym cytochromu P450 CYP2B i CYP3A do głównego czynnego metabolitu – TEPA (trietylenofosforamid). Ogólna ilość wydalonej tiotepy i jej wykrytych metabolitów wynosi 54–100% całkowitej aktywności alkilującej, co świadczy o obecności innych metabolitów alkilujących. Podczas konwersji koniugatów GSH do koniugatów N-acetylocysteiny wytwarzane są GSH, cysteinyloglicyna i koniugaty cysteiny. Metabolity te nie są wykrywane w moczu i, jeśli są wytwarzane, są prawdopodobnie wydalane z żółcią lub jako metabolity pośrednie szybko przekształcane do kompleksu tiotepa-kwas merkapturanowy.

Eliminacja
Całkowity klirens tiotepy wynosi od 11,4 do 23,2 l/h/m^2. Okres półtrwania wynosi od 1,5 do 4,1 godziny. Wszystkie wykryte metabolity: TEPA, monochlorotepa i tiotepa-kwas merkapturanowy są wydalane z moczem. Wydalanie tiotepy i TEPA z moczem jest niemal całkowicie zakończone odpowiednio po 6 i 8 godzinach. Średnie odzyskiwanie tiotepy i jej metabolitów z moczu wynosi 0,5% dla niezmienionego produktu leczniczego i monochlorotepy i 11% dla TEPA i kompleksu tiotepa-kwas merkapturanowy.

Liniowość lub nieliniowość
Nie potwierdzono jednoznacznie nasycenia mechanizmów klirensu metabolicznego w przypadku dużych dawek tiotepy.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież
Wydaje się, że farmakokinetyka dużych dawek tiotepy u dzieci w wieku od 2 do 12 lat nie różni się od farmakokinetyki u dzieci otrzymujących 75 mg/m^2 lub u osób dorosłych otrzymujących podobne dawki leku.

Zaburzenia czynności nerek
Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności nerek na eliminację tiotepy.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności wątroby na metabolizm i eliminację tiotepy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnym. Wykazano genotoksyczość tiotepy *in vitro* i *in vivo* i działanie rakotwórcze u myszy i szczurów. Wykazano szkodliwy wpływ tiotepy na rozrodczość i spermatogenezę u samców myszy oraz na czynność jajników u samic myszy. Lek powodował powstawanie wad rozwojowych u myszy i szczurów i obumieranie płodów u królików. Działania te obserwowano w dawkach mniejszych niż stosowane u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Thiotepa Riemser jest niestabilny w środowisku kwaśnym.
Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: 18 miesięcy

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: 24 miesięcy

Po rekonstytucji
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 8 godzin po rekonstytucji podczas przechowywania w temperaturze 2°C–8°C.

Po rozcieńczeniu
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 24 godziny po rozcieńczeniu podczas przechowywania w temperaturze 2°C–8°C i przez 4 godziny podczas przechowywania w temperaturze 25°C.

Z przyczyn mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Produktu zwykle nie należy przechowywać dłużej niż określono powyżej, nawet jeśli rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C–8°C).
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Fiolka z przezroczystego szkła typu I z korkiem bromobutylowym zawierająca 15 mg tiotepy.

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Fiolka z przezroczystego szkła typu I z korkiem bromobutylowym zawierająca 100 mg tiotepy.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego Thiotepa Riemser
Należy stosować się do procedur właściwego przygotowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Wszelkie procedury przenoszenia wymagają ścisłego przestrzegania zasad aseptyki, szczególnie zalecane jest używanie boksu z laminarnym przepływem powietrza i wyciągiem. Podobnie jak w przypadku innych substancji cytotoksycznych należy zachować ostrożność podczas podawania i przygotowywania roztworu produktu leczniczego Thiotepa Riemser, aby uniknąć przypadkowego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi. Przypadkowy kontakt z lekiem tiotepa może wywołać reakcje miejscowe. Podczas przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się stosowanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody.

Rekonstytucja

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Produkt leczniczy Thiotepa Riemser należy rozpuścić w 1,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę należy pobrać 1,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań z zachowaniem warunków aseptyki.

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Produkt leczniczy Thiotepa Riemser należy rozpuścić w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę należy pobrać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań z zachowaniem warunków aseptyki.

Należy wstrzyknąć zawartość strzykawki do fiolki przez gumowy korek.
Należy usunąć strzykawkę i igłę i wymieszać, wielokrotnie obracając.
Należy stosować jedynie bezbarwne roztwory bez jakichkolwiek cząstek. Przygotowany roztwór może czasami wykazywać opalescencję; takie roztwory nadal mogą być podawane.

Dalsze rozcieńczanie w worku do wlewu
Przygotowany roztwór jest hipotoniczny i przed podaniem musi być dodatkowo rozcieńczony w 500 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (1 000 ml, jeśli dawka jest większa niż 500 mg) lub w odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) tak, aby otrzymać produkt Thiotepa Riemser o końcowym stężeniu między 0,5 a 1 mg/ml.

Sposób podawania
Roztwór do wlewu Thiotepa Riemser przed podaniem należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek. Roztwory zawierające osad należy usunąć.
Przed każdym wlewem i po zakończonym wlewie założony cewnik należy przepłukać około 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.
Roztwór do wlewu musi być podawany pacjentom za pomocą zestawu do wlewu wyposażonego w filtr 0,2 µm. Filtrowanie nie ma wpływu na siłę działania roztworu.

Usuwanie
Produkt leczniczy Thiotepa Riemser jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE, ogłaszanym na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tiotepa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 15 mg tiotepy. Po rekonstytucji w 1,5 ml wody do wstrzykiwań każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po rekonstytucji zużyć w ciągu 8 godzin, jeśli lek jest przechowywany w lodówce.
Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli lek jest przechowywany w lodówce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C–8°C). Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1536/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu
tiotepa
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Lek cytotoksyczny

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

15 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tiotepa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 100 mg tiotepy. Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po rekonstytucji zużyć w ciągu 8 godzin, jeśli lek jest przechowywany w lodówce.
Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli lek jest przechowywany w lodówce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C–8°C). Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1536/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu
tiotepa
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Lek cytotoksyczny

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

100 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

tiotepa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Thiotepa Riemser i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thiotepa Riemser
3. Jak stosować lek Thiotepa Riemser
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thiotepa Riemser
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Thiotepa Riemser i w jakim celu się go stosuje

Lek Thiotepa Riemser zawiera substancję czynną tiotepa, należącą do grupy leków alkilujących.

Lek Thiotepa Riemser jest stosowany w celu przygotowania pacjenta do przeszczepu szpiku kostnego. Działanie leku polega na niszczeniu komórek szpiku kostnego. Umożliwia to przeszczepienie nowych komórek szpiku (komórek macierzystych układu krwiotwórczego), co z kolei umożliwia organizmowi wytworzenie zdrowych komórek krwi.
Lek Thiotepa Riemser może być stosowany u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thiotepa Riemser

Kiedy nie stosować leku Thiotepa Riemser
- jeśli pacjent ma uczulenie na tiotepę,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży,
- jeśli pacjentka karmi piersią,
- w okresie przyjmowania szczepionek przeciwko żółtej febrze, zawierających żywe wirusy i bakterie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent:
- ma zaburzenia czynności wątroby lub nerek,
- ma chorobę serca lub płuc,
- ma drgawki (padaczkę) lub drgawki występowały w przeszłości (szczególnie jeśli leczono je fenytoiną lub fosfenytoiną).

Ponieważ Thiotepa Riemser niszczy komórki szpiku kostnego odpowiedzialne za wytwarzanie komórek krwi, podczas leczenia będą przeprowadzane regularne badania krwi w celu kontroli liczby komórek krwi.

W celu zapobiegania zakażeniom i do ich leczenia będą stosowane leki przeciwzakaźne.

Lek Thiotepa Riemser może wywołać w przyszłości innego rodzaju nowotwór. Lekarz udzieli informacji dotyczących tego ryzyka.

Lek Thiotepa Riemser a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Przed rozpoczęciem stosowania leku Thiotepa Riemser należy powiedzieć lekarzowi o ciąży lub o podejrzeniu ciąży. Leku Thiotepa Riemser nie wolno stosować w okresie ciąży.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni stosujący lek Thiotepa Riemser muszą podczas leczenia stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Mężczyźni nie powinni płodzić potomstwa w okresie leczenia i przez rok po zakończeniu leczenia.

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Jako środek ostrożności zaleca się, aby kobiety nie karmiły piersią w czasie leczenia lekiem Thiotepa Riemser.

Lek Thiotepa Riemser może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni zasięgnąć porady dotyczącej zachowanianasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest prawdopodobne, że niektóre działania niepożądane tiotepy, takie jak zawroty głowy, bóle głowy i niewyraźne widzenie, mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Thiotepa Riemser

Lekarz ustali dawkę leku w zależności od powierzchni lub masy ciała oraz odpowiednio do schorzenia.

Jak podawany jest lek Thiotepa Riemser
Lek Thiotepa Riemser jest podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia w postaci wlewu dożylnego po rozcieńczeniu zawartości fiolki. Wlew trwa od 2 do 4 godzin.

Częstość podawania
Wlewy będą podawane co 12 godzin lub co 24 godziny. Czas trwania leczenia wynosi do 5 dni. Częstość podawania i czas trwania leczenia zależą od rodzaju choroby.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Thiotepa Riemser lub zabiegiem przeszczepu to:
- zmniejszenie liczby krążących komórek krwi (zamierzone działanie leku w celu przygotowania do przeszczepu)
- zakażenie
- choroby wątroby włącznie z zablokowaniem żyły wątrobowej
- zaatakowanie organizmu przez przeszczep (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)
- powikłania ze strony układu oddechowego

Lekarz będzie regularnie kontrolował liczbę krwinek i aktywność enzymów wątrobowych w celu wykrycia i leczenia tych działań.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Thiotepa Riemser, które mogą występować z określoną częstością, są wymienione poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 osoby na 10)
- zwiększona podatność na zakażenia
- ogólnoustrojowy stan zapalny (posocznica)
- zmniejszenie liczby krwinek białych, płytek krwi i krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- zaatakowanie organizmu przez przeszczepione komórki (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)
- zawroty głowy, bóle głowy, niewyraźne widzenie
- niekontrolowane drżenie ciała (drgawki)
- uczucie mrowienia, kłucia lub drętwienia (zaburzenia czucia)
- częściowa utrata zdolności poruszania
- zatrzymanie akcji serca
- nudności, wymioty, biegunka
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- podrażnienie żołądka, przełyku, jelit
- zapalenie jelita grubego
- jadłowstręt, zmniejszenie apetytu
- zwiększenie stężenia glukozy we krwi
- wysypka skórna, świąd, wykwity
- zaburzenia kolorytu skóry (nie mylić z żółtaczką - patrz poniżej)
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- wypadanie włosów
- ból pleców i brzucha, ból
- bóle mięśni i stawów
- zaburzenia czynności elektrycznej serca (zaburzenia rytmu serca)
- zapalenie tkanki płuc
- powiększenie wątroby
- zaburzenia czynności narządów
- zablokowanie żyły wątrobowej (choroba zarostowa żył wątrobowych)
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka)
- zaburzenia słuchu
- niedrożność naczyń limfatycznych
- nadciśnienie tętnicze
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nerkowych i trawiennych
- zaburzenia elektrolitowe
- przyrost masy ciała
- gorączka, ogólne osłabienie, dreszcze
- krwawienie (krwotok)
- krwawienie z nosa
- obrzęki uogólnione z powodu zatrzymania płynów
- ból i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie oka (zapalenie spojówek)
- zmniejszenie liczby plemników
- krwawienie z pochwy
- brak krwawienia miesiączkowego
- utrata pamięci
- opóźnienie w przybieraniu masy ciała i zaburzenia wzrostu
- zaburzenia czynności pęcherza moczowego
- niedostateczne wytwarzanie testosteronu
- niedostateczne wytwarzanie hormonu tarczycy
- niedoczynność przysadki mózgowej
- stan splątania

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)
- lęk, dezorientacja
- nieprawidłowe rozdęcie jednej z tętnic mózgu (tętniak wewnątrzczaszkowy)
- podwyższone stężenie kreatyniny
- reakcje alergiczne
- zatkanie naczynia krwionośnego (zator)
- zaburzenia rytmu serca
- niewydolność serca
- niewydolność sercowo-naczyniowa
- niedotlenienie
- nagromadzenie płynu w płucach (obrzęk płuc)
- krwawienie płucne
- zatrzymanie oddychania
- obecność krwi w moczu (krwiomocz) i umiarkowana niewydolność nerek
- zapalenie pęcherza moczowego
- dyskomfort w czasie oddawania moczu i zmniejszenie ilości wydalanego moczu (dyzuria i skąpomocz)
- zwiększenie ilości składników azotowych we krwi
- zaćma
- niewydolność wątroby
- krwotok mózgowy
- kaszel
- zaparcie i rozstrój żołądka
- niedrożność jelit
- perforacja żołądka
- zaburzenia napięcia mięśniowego
- zaburzenia koordynacji ruchów mięśni dużego stopnia
- zasinienia z powodu małej liczby płytek krwi
- objawy menopauzy
- nowotwór złośliwy (inny, nowy proces nowotworowy)
- zaburzenia czynności mózgu
- niepłodność u mężczyzn i kobiet

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 100)
- zapalenie i złuszczanie skóry (erytrodermia łuszczycowa)
- majaczenie, nerwowość, omamy, pobudzenie
- owrzodzenie żołądka i jelit
- zapalenie tkanki mięśniowej serca (zapalenie mięśnia sercowego)
- nieprawidłowy stan serca (kardiomiopatia)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- podwyższone ciśnienie krwi w tętnicach (naczyniach krwionośnych) płuc (tętnicze nadciśnienie płucne)
- ciężkie uszkodzenie skóry (np. ciężkie zmiany, pęcherze, itp.) mogące objąć całą powierzchnię ciała i nawet powodować zagrożenie dla życia
- uszkodzenie części mózgu (tzw. istoty białej) mogące zagrażać życiu (leukoencefalopatia)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Thiotepa Riemser

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).
Nie zamrażać.

Po rekonstytucji produkt jest stabilny przez 8 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2°C-8°C.

Po rozcieńczeniu produkt jest stabilny przez 24 godziny, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2°C-8°C lub przez 4 godziny, jeśli jest przechowywany w temperaturze 25°C. Z przyczyn mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
- Substancją czynną leku jest tiotepa. Jedna fiolka zawiera 15 mg tiotepy. Po rekonstytucji każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
- Substancją czynną leku jest tiotepa. Jedna fiolka zawiera 100 mg tiotepy. Po rekonstytucji każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

- Lek Thiotepa Riemser nie zawiera innych składników.

Jak wygląda lek Thiotepa Riemser i co zawiera opakowanie

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Lek Thiotepa Riemser jest białym, krystalicznym proszkiem dostarczanym w szklanej fiolce zawierającej 15 mg tiotepy.

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Lek Thiotepa Riemser jest białym, krystalicznym proszkiem dostarczanym w szklanej fiolce zawierającej 100 mg tiotepy.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

Wytwórca
HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

WYTYCZNE DOTYCZĄCE PRZYGOTOWANIA

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tiotepa

Należy zapoznać się z wytycznymi przed przygotowaniem i podaniem leku Thiotepa Riemser.

1. PREZENTACJA

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Lek Thiotepa Riemser dostępny jest w postaci proszku (15 mg) do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Lek Thiotepa Riemser dostępny jest w postaci proszku (100 mg) do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Przed podaniem produkt leczniczy Thiotepa Riemser należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć.

2. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA I PRZYGOTOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO DO STOSOWANIA

Informacje ogólne
Należy stosować się do procedur właściwego przygotowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Wszelkie procedury przenoszenia wymagają ścisłego przestrzegania zasad aseptyki, szczególnie zalecane jest używanie boksu z laminarnym przepływem powietrza i wyciągiem. Podobnie jak w przypadku innych substancji cytotoksycznych należy zachować ostrożność podczas podawania i przygotowywania roztworu produktu leczniczego Thiotepa Riemser, aby uniknąć przypadkowego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi. Przypadkowy kontakt z lekiem tiotepa może wywołać reakcje miejscowe. Podczas przygotowywania roztworu do infuzji zaleca się stosowanie rękawic ochronnych. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu roztworu tiotepy ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą i mydłem. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu tiotepy z błonami śluzowymi, należy je natychmiast dokładnie spłukać dużą ilością wody.

Ustalenie dawki leku Thiotepa Riemser
Lek Thiotepa Riemser jest podawany w różnych dawkach w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi u pacjentów przed konwencjonalnym przeszczepieniem macierzystych komórek układu krwiotwórczego w chorobach hematologicznych lub guzach litych.
Dawkowanie produktu leczniczego Thiotepa Riemser podano u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w zależności od typu HPCT (autologiczny lub allogeniczny) i choroby.

Dawkowanie u osób dorosłych

AUTOLOGICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m^2 pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m^2 pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę, podawanym przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m^2 pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHŁONIAK
Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m^2 pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 300 mg/m^2 pc./dobę (8,10 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę, podawanym przez 2 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 900 mg/m^2 pc. (24,32 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHŁONIAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)
Zalecana dawka wynosi 185 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
SZPICZAK MNOGI
Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m^2 pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m^2 pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 120 mg/m^2 pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 2 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m^2 pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
RAK SUTKA
Zalecana dawka wynosi od 120 mg/m^2 pc./dobę (3,24 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 do 5 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 800 mg/m^2 pc. (21,62 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
GUZY OUN
Zalecana dawka wynosi od 125 mg/m^2 pc./dobę (3,38 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 3 do 4 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m^2 pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
RAK JAJNIKA
Zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 kolejne dni przed autologicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 500 mg/m^2 pc. (13,51 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

GUZY ZARODKOWE
Zalecana dawka wynosi od 150 mg/m^2 pc./dobę (4,05 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (6,76 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 750 mg/m^2 pc. (20,27 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 185 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m^2 pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHŁONIAK
Zalecana dawka w chłoniaku wynosi 370 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
SZPICZAK MNOGI
Zalecana dawka wynosi 185 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym dobowym wlewie przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 185 mg/m^2 pc. (5 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
BIAŁACZKA
Zalecana dawka wynosi od 185 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 481 mg/m^2 pc./dobę (13 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 1 do 2 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 555 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
TALASEMIA
Zalecana dawka wynosi 370 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę, podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 370 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

AUTOLOGICZNY HPCT

Guzy lite

Zalecana dawka w leczeniu guzów litych wynosi od 150 mg/m^2 pc./dobę (6 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m^2 pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 do 3 kolejnych dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1 050 mg/m^2 pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
GUZY OUN
Zalecana dawka wynosi od 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) do 350 mg/m^2 pc./dobę (14 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 kolejne dni przed autologicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 1 050 mg/m^2 pc. (42 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

ALLOGENICZNY HPCT

Choroby układu krwiotwórczego

Zalecana dawka w chorobach układu krwiotwórczego wynosi od 125 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci jednego lub dwóch wlewów na dobę podawanych przez 1 do 3 kolejnych dni przed allogenicznym HPCT w zależności od schematu leczenia skojarzonego z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
BIAŁACZKA
Zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
TALASEMIA
Zalecana dawka wynosi od 200 mg/m^2 pc./dobę (8 mg/kg mc./dobę) do 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę podanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
OPORNA CYTOPENIA
Dawka zalecana wynosi 125 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 3 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 375 mg/m^2 pc. (15 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
CHOROBY GENETYCZNE
Zalecana dawka wynosi 125 mg/m^2 pc./dobę (5 mg/kg mc./dobę) w pojedynczym wlewie na dobę podawanym przez 2 kolejne dni przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.
NIEDOKRWISTOŚĆ SIERPOWATA
Zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc./dobę (10 mg/kg mc./dobę) w postaci dwóch wlewów na dobę podawanych przed allogenicznym HPCT, bez przekraczania całkowitej maksymalnej dawki łącznej 250 mg/m^2 pc. (10 mg/kg mc.) w całym okresie leczenia kondycjonującego.

Rekonstytucja

Thiotepa Riemser 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Produkt Thiotepa Riemser należy rozpuścić w 1,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę należy pobrać 1,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, z zachowaniem warunków aseptyki.

Thiotepa Riemser 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Produkt Thiotepa Riemser należy rozpuścić w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
Za pomocą strzykawki zaopatrzonej w igłę należy pobrać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań, z zachowaniem warunków aseptyki.

Należy wstrzyknąć zawartość strzykawki do fiolki przez gumowy korek.
Należy usunąć strzykawkę i igłę i wymieszać, wielokrotnie obracając.
Należy stosować jedynie bezbarwne roztwory bez jakichkolwiek cząstek. Przygotowany roztwór może czasami wykazywać opalescencję; takie roztwory nadal mogą być podawane.

Dalsze rozcieńczanie w worku do wlewu
Przygotowany roztwór jest hipotoniczny i przed podaniem musi być dodatkowo rozcieńczony w 500 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (1 000 ml, jeśli dawka jest większa niż 500 mg) lub w odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) tak, aby otrzymać produkt Thiotepa Riemser o końcowym stężeniu między 0,5 a 1 mg/ml.

Sposób podawania
Przed podaniem należy obejrzeć roztwór do infuzji leku Thiotepa Riemser, czy nie zawiera cząstek. Roztwory zawierające osad należy usunąć.

Roztwór do wlewu musi być podawany pacjentom za pomocą zestawu do wlewu wyposażonego w filtr 0,2 µm. Filtrowanie nie ma wpływu na siłę działania roztworu.

Lek Thiotepa Riemser należy podawać w warunkach sterylnych w postaci wlewu trwającego 2-4 godziny w temperaturze pokojowej (około 25°C) i przy normalnym oświetleniu.

Przed każdym wlewem i po zakończonym wlewie założony cewnik należy przepłukać około 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Usuwanie
Produkt Thiotepa Riemser jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.