ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Cada frasco para injetáveis de pó contém 15 mg de tiotepa.
Após reconstituição com 1,5 ml de água para preparações injetáveis, cada ml de solução contém 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Cada frasco para injetáveis de pó contém 100 mg de tiotepa.
Após reconstituição com 10 ml de água para preparações injetáveis, cada ml de solução contém 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó cristalino branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Thiotepa Riemser é indicado, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos:

- com ou sem irradiação corporal total (ICT), como tratamento de condicionamento antes de transplante alogénico ou autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) nas doenças hematológicas em doentes adultos e pediátricos;
- quando a quimioterapia de dose elevada com suporte para TCPH é adequada para o tratamento de tumores sólidos em doentes adultos e pediátricos.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração de Thiotepa Riemser tem de ser supervisada por um médico com experiência no tratamento de condicionamento antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas.

Posologia

Thiotepa Riemser é administrado em doses diferentes, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, em doentes com doenças hematológicas ou tumores sólidos antes do TCPH.

A posologia de Thiotepa Riemser é indicada, em doentes adultos e pediátricos, de acordo com o tipo de TCPH (autólogo ou alogénico) e doença.

Adultos

TCPH AUTÓLOGO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia entre 125 mg/m^2/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m^2/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
LINFOMA
A dose recomendada varia entre 125 mg/m^2/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m^2/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
LINFOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)
A dose recomendada é de 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
MIELOMA MÚLTIPLO
A dose recomendada varia entre 150 mg/m^2/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia entre 120 mg/m^2/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 2 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
CANCRO DA MAMA
A dose recomendada varia entre 120 mg/m^2/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TUMORES DO SNC
A dose recomendada varia entre 125 mg/m^2/dia (3,38 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 3 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
CANCRO DOS OVÁRIOS
A dose recomendada é de 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada em 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TUMORES DAS CÉLULAS GERMINATIVAS
A dose recomendada varia entre 150 mg/m^2/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia entre 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m^2/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 1 a 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
LINFOMA
A dose recomendada no linfoma é de 370 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
MIELOMA MÚLTIPLO
A dose recomendada é de 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 185 mg/m^2 (5 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
LEUCEMIA
A dose recomendada varia entre 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m^2/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 1 ou 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TALASSEMIA
A dose recomendada é de 370 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

<u>População pediátrica</u>

TCPH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia entre 150 mg/m^2/dia (6 mg/kg/dia) a 350 mg/m^2/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TUMORES DO SNC
A dose recomendada varia entre 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) a 350 mg/m^2/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia entre 125 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 1 a 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

LEUCEMIA
A dose recomendada é de 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TALASSEMIA
A dose recomendada varia entre 200 mg/m^2/dia (8 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia), dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
CITOPENIA REFRATÁRIA
A dose recomendada é de 125 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
DOENÇAS GENÉTICAS
A dose recomendada é de 125 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
ANEMIA FALCIFORME
A dose recomendada é de 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Populações especiais

Compromisso renal
Não foram realizados estudos em doentes com compromisso renal. Na medida em que a tiotepa e os respetivos metabolitos são pouco excretados na urina, não se recomenda um ajuste da dose nos doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Contudo, recomenda-se precaução (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
A tiotepa não foi estudada em doentes com compromisso hepático. Na medida em que a tiotepa é principalmente metabolizada através do fígado, é necessário tomar as devidas precauções quando este medicamento é utilizado em doentes com disfunção preexistente da função hepática, sobretudo nos doentes com compromisso hepático grave. O ajuste da dose não é recomendado em caso de alterações transitórias dos parâmetros hepáticos (ver secção 4.4).

Idosos
A administração de tiotepa não foi especificamente estudada em doentes idosos. Contudo, em estudos clínicos, uma percentagem de doentes com idade superior a 65 anos recebeu a mesma dose cumulativa que os outros doentes. Não foi considerado necessário qualquer ajuste da dose.

Modo de administração
Thiotepa Riemser é para utilização intravenosa. Tem de ser administrado por um profissional de saúde qualificado sob a forma de uma perfusão intravenosa ao longo de 2 a 4 horas através de um cateter venoso central.

Cada frasco para injetáveis de 15 mg tem de ser reconstituído com 1,5 ml de água estéril para preparações injetáveis.

Cada frasco para injetáveis de 100 mg tem de ser reconstituído com 10 ml de água estéril para preparações injetáveis.

O volume total dos frascos para injetáveis reconstituídos a administrar deve em seguida ser diluído em 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) antes da administração (1 000 ml no caso de a dose ser superior a 500 mg). Na população pediátrica, se a dose for inferior a 250 mg, pode ser utilizado um volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) de modo

a obter uma concentração final de Thiotepa Riemser entre 0,5 e 1 mg/ml. Para instruções acerca da reconstituição e diluição subsequente do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento
Podem ocorrer reações tópicas associadas à exposição acidental à tiotepa. Por conseguinte, é aconselhável o uso de luvas na preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre acidentalmente em contacto com a pele, esta tem de ser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre acidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas têm de ser lavadas cuidadosamente com água (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa.
Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).
Utilização concomitante com a vacina contra a febre amarela e vacinas de bactérias e vírus vivos (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A consequência do tratamento com tiotepa de acordo com a dose e o regime recomendados é a mielossupressão profunda, que ocorre em todos os doentes. Pode verificar-se o desenvolvimento de trombocitopenia, anemia ou granulocitopenia grave, ou qualquer combinação das mesmas. É necessário realizar frequentemente hemogramas completos, incluindo contagens diferenciais dos glóbulos brancos e contagens de plaquetas, durante o tratamento e até à recuperação. Deve utilizar-se o suporte de plaquetas e glóbulos vermelhos e recorrer-se a fatores de crescimento, como o fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF), conforme for indicado em termos médicos. Recomenda-se a realização diária de contagens de glóbulos brancos e de plaquetas durante a terapêutica com tiotepa e após o transplante, durante pelo menos 30 dias.

Deve ponderar-se a utilização profilática ou empírica de anti-infecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para a prevenção e o controlo de infeções durante o período neutropénico.

A tiotepa não foi estudada em doentes com compromisso hepático. Na medida em que a tiotepa é metabolizada principalmente através do fígado, é necessário tomar as devidas precauções quando é utilizada em doentes com disfunção preexistente da função hepática, sobretudo nos doentes com compromisso hepático grave. Aquando do tratamento de tais doentes, recomenda-se a monitorização regular das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas após o transplante, para uma deteção precoce de hepatotoxicidade.

Os doentes que tenham recebido anteriormente radioterapia, igual ou superior a três ciclos de quimioterapia, ou transplante prévio de células progenitoras, podem ter um risco acrescido de doença veno-oclusiva hepática (ver secção 4.8).

É necessário tomar as devidas precauções nos doentes com historial de doenças cardíacas e a função cardíaca tem de ser regularmente monitorizada nos doentes que estejam a receber tiotepa.

É necessário tomar as devidas precauções nos doentes com historial de doenças renais e deve ser considerada uma monitorização periódica da função renal durante a terapêutica com tiotepa.

A tiotepa pode induzir toxicidade pulmonar, que pode ser aditiva em relação aos efeitos causados por outros agentes citotóxicos (bussulfano, fludarabina e ciclofosfamida) (ver secção 4.8).

Uma irradiação cerebral ou crânio-espinal prévia pode contribuir para reações tóxicas graves (por exemplo, encefalopatia).

O risco acrescido de uma malignidade secundária com tiotepa, um carcinogénio conhecido nos seres humanos, deve ser explicado ao doente.

Não é recomendada a utilização concomitante com vacinas vivas atenuadas (exceto as vacinas da febre amarela), fenitoína e fosfenitoína (ver secção 4.5).

A tiotepa não pode ser administrada concomitantemente com ciclofosfamida quando ambos os medicamentos estão presentes no mesmo tratamento de condicionamento. Thiotepa Riemser tem de ser administrado depois de concluída qualquer perfusão de ciclofosfamida (ver secção 4.5).

Durante a utilização concomitante de tiotepa e inibidores da CYP2B6 ou CYP3A4, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados a nível clínico (ver secção 4.5).

Tal como a maioria dos fármacos alquilantes, a tiotepa pode reduzir a fertilidade masculina ou feminina. Os doentes do sexo masculino devem recorrer à criopreservação do esperma antes do início da terapêutica e não devem gerar filhos enquanto estiverem em tratamento e durante o ano que se segue à interrupção do tratamento (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações específicas com tiotepa
As vacinas de bactérias e vírus vivos não podem ser administradas a um doente que esteja a receber um fármaco quimioterapêutico imunossupressor e têm de decorrer pelo menos três meses entre a suspensão da terapêutica e a vacinação.

A tiotepa parece ser metabolizada através da CYP2B6 e CYP3A4. A administração concomitante com inibidores da CYP2B6 (por exemplo, clopidogrel e ticlopidina) ou da CYP3A4 (por exemplo, antifúngicos de tipo azol, macrólidos como a eritromicina, claritromicina, telitromicina e inibidores da protease) pode aumentar as concentrações plasmáticas da tiotepa e potencialmente diminuir as concentrações do metabolito ativo TEPA. A administração concomitante de indutores do citocromoP450 (como a rifampicina, carbamazepina, fenobarbital) pode aumentar o metabolismo da tiotepa, levando a concentrações plasmáticas aumentadas do metabolito ativo. Por conseguinte, durante a utilização concomitante de tiotepa e estes medicamentos, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados a nível clínico.

A tiotepa é um inibidor fraco da CYP2B6 e, por essa razão, pode aumentar as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas através da CYP2B6, como a ifosfamida, tamoxifeno, bupropiona, efavirenz e ciclofosfamida. A CYP2B6 catalisa a conversão metabólica da ciclofosfamida na respetiva forma ativa 4-hidroxiciclofosfamida (4-OHCP) e, como tal, a administração concomitante de tiotepa pode conduzir a concentrações diminuídas de 4-OHCP ativa. Por conseguinte, é necessária monitorização clínica durante a utilização concomitante de tiotepa e estes medicamentos.

Contraindicações relativas à utilização concomitante
Vacina contra a febre amarela: risco de doença generalizada e mortal induzida pela vacina.

Em termos mais gerais, as vacinas de bactérias e vírus vivos não podem ser administradas a um doente que esteja a receber um fármaco quimioterapêutico imunossupressor e têm de decorrer pelo menos três meses entre a suspensão da terapêutica e a vacinação.

Utilização concomitante não recomendada
As vacinas vivas atenuadas (exceto a vacina contra a febre amarela): risco de doença sistémica, possivelmente mortal. Este risco é maior nos indivíduos que já se encontram imunossuprimidos devido à sua doença subjacente.

Uma vacina de vírus inativado (poliomielite) deve ser utilizada, em seu lugar, sempre que possível.

Fenitoína: risco de exacerbação das convulsões resultantes da diminuição da absorção digestiva da fenitoína devido ao medicamento citotóxico ou risco de aumento da toxicidade e perda de eficácia do medicamento citotóxico devido a um aumento do metabolismo hepático provocado pela fenitoína.

Utilização concomitante a ser tida em conta
Ciclosporina, tacrolímus: imunossupressão excessiva com risco de linfoproliferação.

Os agentes quimioterapêuticos alquilantes, incluindo a tiotepa, inibem a pseudocolinesterase plasmática em 35 % a 70 %. A ação da succinilcolina pode ser prolongada entre 5 a 15 minutos.

A tiotepa não pode ser administrada concomitantemente com ciclofosfamida quando ambos os medicamentos estão presentes no mesmo tratamento de condicionamento. Thiotepa Riemser tem de ser administrado depois de concluída qualquer perfusão de ciclofosfamida.

A utilização concomitante de tiotepa e outros agentes mielossupressores ou mielotóxicos (ou seja, ciclofosfamida, melfalano, bussulfano, fludarabina, treossulfano) pode potenciar o risco de reações adversas hematológicas devido aos perfis de toxicidade sobrepostos destes medicamentos.

Interação comum a todos os medicamentos citotóxicos
Devido ao aumento do risco trombótico em caso de malignidade, é frequente a utilização de tratamento anticoagulante. A elevada variabilidade intra-individual do estado de coagulação durante a malignidade e a potencial interação entre os anticoagulantes orais e a quimioterapia antineoplásica implicam, caso se opte pelo tratamento do doente com anticoagulantes orais, o aumento da frequência da monitorização da INR (*International Normalised Ratio* – Razão Normalizada Internacional).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nos homens e mulheres
As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e deve proceder-se à realização de um teste de gravidez antes do início do tratamento. Os doentes do sexo masculino não devem ter filhos enquanto estiverem em tratamento e durante o ano que se segue à cessação do tratamento (ver secção 5.3).

Gravidez
Não existem dados sobre a utilização de tiotepa durante a gravidez. Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a tiotepa, tal como a maior parte dos fármacos alquilantes, causa letalidade embriofetal e teratogenicidade (ver secção 5.3). Consequentemente, a tiotepa é contraindicada durante a gravidez.

Amamentação
Desconhece-se se a tiotepa/metabolitos são excretados no leite humano. Devido às suas propriedades farmacológicas e potencial toxicidade para os recém-nascidos/lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com tiotepa.

Fertilidade
Tal como a maioria dos fármacos alquilantes, a tiotepa pode reduzir a fertilidade masculina e feminina.
Os doentes do sexo masculino devem recorrer à criopreservação do esperma antes do início da terapêutica (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Thiotepa Riemser tem efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. É provável que determinadas reações adversas da tiotepa, como tonturas, cefaleia e visão turva, possam afetar estas funções.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da tiotepa foi estudada através de uma revisão de acontecimentos adversos notificados em dados publicados a partir de estudos clínicos. Nestes estudos, um total de 6 588 doentes adultos e 902 doentes pediátricos receberam tiotepa para o tratamento de condicionamento antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas.

As toxicidades graves que envolvem os sistemas hematológico, hepático e respiratório foram consideradas consequências esperadas do regime de condicionamento e processo de transplante. Estas incluem infeção e doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) que, apesar de não estarem diretamente ligadas, foram as principais causas de morbilidade e mortalidade, sobretudo no TCPH alogénico.
As reações adversas notificadas com mais frequência nos diferentes tratamentos de condicionamento com tiotepa são: infeções, citopenia, DECH aguda e DECH crónica, doenças gastrointestinais, cistite hemorrágica e inflamação das mucosas.

Leucoencefalopatia
Foram observados casos de leucoencefalopatia após o tratamento com tiotepa, em doentes adultos e pediátricos submetidos anteriormente a múltiplas sessões de quimioterapia, incluindo metotrexato e radioterapia. Alguns casos tiveram um desfecho fatal.

Lista tabelada de reações adversas

Adultos

As reações adversas consideradas como estando, pelo menos, possivelmente ligadas ao tratamento de condicionamento com tiotepa, notificadas nos doentes adultos com uma frequência superior a um caso isolado estão apresentadas em seguida, segundo as classes de sistemas de órgãos e a frequência. Os efeitos indesejáveis estão apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1 000, <1/100), raros (≥1/10 000, <1/1 000), muito raros (<1/10 000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Aumento da suscetibilidade a infeções Sépsis		Síndrome de choque tóxico	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Malignidade secundária ligada ao tratamento		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Doença de enxerto contra hospedeiro aguda Doença de enxerto contra hospedeiro crónica	Hipersensibilidade		
Doenças endócrinas		Hipopituitarismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Diminuição do apetite Hiperglicemia			
Perturbações do foro psiquiátrico	Estado de confusão Alterações do estado mental	Ansiedade	Delírio Nervosismo Alucinações Agitação	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias Visão turva Encefalopatia Convulsões Parestesia	Aneurisma intracraniano Perturbação extrapiramidal Perturbação cognitiva Hemorragia cerebral		Leuco-encefalopatia
Afeções oculares	Conjuntivite	Cataratas		
Afeções do ouvido e do labirinto	Diminuição da audição Ototoxicidade Acufeno			
Cardiopatias	Arritmia	Taquicardia Insuficiência cardíaca	Cardiomiopatia Miocardite	
Vasculopatias	Linfoedema Hipertensão	Hemorragias Embolia		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Síndrome de pneumonia idiopática Epistaxe	Edema pulmonar Tosse Pneumonite	Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Estomatite Esofagite Vómitos Diarreia Dispepsia Dor abdominal Enterite Colite	Obstipação Perfuração gastrointestinal Íleo	Úlcera gastrointestinal	
Afeções hepatobiliares	Doença veno-oclusiva hepática Hepatomegalia Icterícia			

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Prurido Alopecia	Eritema	Perturbações da pigmentação Psoríase eritrodérmica	Reações cutâneas tóxicas graves, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia Mialgia Artralgia			
Doenças renais e urinárias	Cistite hemorrágica	Disúria Oligúria Insuficiência renal Cistite Hematúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Azoospermia Amenorreia Hemorragia vaginal	Sintomas de menopausa Infertilidade feminina Infertilidade masculina		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Astenia Arrepios Edema generalizado Inflamação no local da injeção Dor no local da injeção Inflamação das mucosas	Falência multiorgânica Dor		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina Aumento das transaminases Aumento dos níveis sanguíneos de amilase	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina Aumento dos níveis sanguíneos de ureia Aumento dos níveis de gamaglutamil-transferase Aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase		

População pediátrica

As reações adversas consideradas como estando pelo menos possivelmente ligadas ao tratamento de condicionamento com tiotepa, notificadas nos doentes pediátricos com uma frequência superior a um caso isolado estão apresentadas em seguida, segundo as classes de sistemas de órgãos e a frequência. Os efeitos indesejáveis estão apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1 000, <1/100), raros (≥1/10 000, <1/1 000), muito raros (<1/10 000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Aumento da suscetibilidade a infeções Sépsis	Púrpura trombocitopénica	
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Malignidade secundária ligada ao tratamento	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Doenças do sistema imunitário	Doença de enxerto contra hospedeiro aguda Doença de enxerto contra hospedeiro crónica		
Doenças endócrinas	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotiroidismo		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Hiperglicemia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações do estado mental	Alteração mental devido a estado clínico geral	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias Encefalopatia Convulsões Hemorragia cerebral Deterioração da memória Paresia	Ataxia	Leucoencefalopatia
Afeções do ouvido e do labirinto	Diminuição da audição		
Cardiopatias	Paragem cardíaca	Insuficiência cardiovascular Insuficiência cardíaca	
Vasculopatias	Hemorragia	Hipertensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pneumonite	Síndrome de pneumonia idiopática Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxe Hipoxia Paragem respiratória	Hipertensão arterial pulmonar
Doenças gastrointestinais	Náuseas Estomatite Vómitos Diarreia Dor abdominal	Enterite Obstrução intestinal	
Afeções hepatobiliares	Doença veno-oclusiva hepática	Insuficiência hepática	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Eritema Descamação Perturbações da pigmentação		Reações cutâneas tóxicas graves, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atraso do crescimento		
Doenças renais e urinárias	Perturbações da bexiga	Insuficiência renal Cistite hemorrágica	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Inflamação das mucosas Dor Falência multiorgânica		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina Aumento das transaminases Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase Aumento dos níveis de alanina aminotransferase	Aumento dos níveis sanguíneos de ureia Níveis anómalos de eletrólitos no sangue Aumento da relação do tempo de protrombina	

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não há qualquer ocorrência de sobredosagem de tiotepa. A mieloablação e a pancitopenia são as reações adversas mais importantes em caso de sobredosagem. Não existe um antídoto conhecido para a tiotepa.

O estado hematológico deve ser monitorizado com rigor e devem ser instituídas fortes medidas de suporte, conforme se revelar indicado do ponto de vista médico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, código ATC: L01AC01

Mecanismo de ação
A tiotepa é um fármaco citotóxico polifuncional química e farmacologicamente relacionado com a mostarda de nitrogénio. Pensa-se que a ação rádiomimética da tiotepa se exerce através da libertação dos radicais de imina de etileno que, tal como no caso da terapêutica de radiação, interrompem as ligações do ADN, por exemplo, por alquilação da guanina em N-7, quebrando a ligação entre a base purina e o açúcar e libertando guanina alquilada.

Eficácia e segurança clínicas
O tratamento de condicionamento tem de garantir a cito-redução e, idealmente, a erradicação da doença. A ablação da medula corresponde à toxicidade limitadora da dose da tiotepa, o que permite um aumento significativo da dose com a perfusão de TCPH autólogo. No TCPH alogénico, o tratamento de condicionamento tem de ser suficientemente imunossupressor e mieloablativo para superar a rejeição do enxerto pelo hospedeiro. Devido às suas características altamente mieloablativas, a tiotepa melhora a imunossupressão e mieloablação do receptor, reforçando assim o enxerto; este facto compensa a perda dos efeitos do enxerto contra a leucemia que resulta da DECH. Na qualidade de fármaco alquilante, a tiotepa produz uma inibição extremamente forte do crescimento das células tumorais *in vitro*, com o menor aumento da concentração do medicamento. Devido à ausência de toxicidade extramedular apesar de um aumento da dose para além das doses mielotóxicas, a tiotepa é

utilizada há décadas em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos antes do TCPH autólogo e alogénico.
Segue-se um resumo dos resultados de estudos clínicos publicados que suportam a eficácia da tiotepa.

TCPH AUTÓLOGO
Doenças hematológicas
Enxerto: Os tratamentos de condicionamento com tiotepa demonstraram ser mieloablativos.
Sobrevida livre de doença (SLD): Foi notificada uma estimativa de 43 % aos cinco anos, o que confirma que os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa após o TCPH autólogo constituem estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento de doentes com doenças hematológicas.
Recidiva: Em todos os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de um ano de 60 % ou menos, valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia. Em alguns dos tratamentos de condicionamento avaliados, foram também notificadas taxas de recidiva inferiores a 60 % ao fim de cinco anos.
Sobrevida global (SG): A SG variou entre 29 % e 87 %, com um seguimento de 22 a 63 meses.
Mortalidade ligada ao regime (MLR) e mortalidade ligada ao transplante (MLT): Foram notificados valores de MLR de 2,5 % a 29 %. Os valores da MLT variaram entre 0 % e 21 % no ano 1, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento com tiotepa para o TCPH autólogo nos doentes adultos com doenças hematológicas.
Tumores sólidos
Enxerto: Os tratamentos de condicionamento com tiotepa demonstraram ser mieloablativos.
Sobrevida livre de doença (SLD): As percentagens notificadas com períodos de seguimento superiores a 1 ano confirmam que os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa após um TCPH autólogo são escolhas eficazes para o tratamento de doentes com tumores sólidos.
Recidiva: Em todos os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de 1 ano inferiores a 60 %, valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia. Em alguns casos, foram notificadas taxas de recidiva de 35 % e 45 % ao fim de 5 anos e de 6 anos, respetivamente.
Sobrevida global: A SG variou entre 30 % e 87 %, com um seguimento que variou entre 11,7 e 87 meses.
Mortalidade ligada ao regime (MLR) e *mortalidade ligada ao transplante (MLT)*: Foram notificados valores de MLR que variaram entre 0 % e 2 %. Os valores da MLT variaram entre 0 % e 7,4 %, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento com tiotepa para o TCPH autólogo nos doentes adultos com tumores sólidos.

TCPH ALOGÉNICO
Doenças hematológicas
Enxerto: O enxerto foi conseguido (92 % a 100 %) em todos os tratamentos de condicionamento notificados e foi considerado como ocorrendo na altura esperada. Consequentemente, é possível concluir que os tratamentos de condicionamento com tiotepa são mieloablativos.
DECH (doença de enxerto contra hospedeiro): todos os tratamentos de condicionamento avaliados asseguraram uma incidência baixa da DECH aguda de grau III-IV (de 4 % a 24 %).
Sobrevida livre de doença (SLD): As percentagens notificadas com períodos de seguimento superiores a 1 ano e até 5 anos confirmam que os tratamentos de condicionamento que contêm tiotepa após um TCPH alogénico são escolhas eficazes para o tratamento de doentes com doenças hematológicas.
Recidiva: Em todos os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa, foram notificadas taxas de recidiva ao fim de mais de 1 ano inferiores a 40 % (valor considerado pelos médicos como o limiar de demonstração de eficácia). Em alguns casos, foram igualmente notificadas taxas de recidiva inferiores a 40 % ao fim de 5 anos e de 10 anos.
Sobrevida global: A SG variou entre 31 % e 81 % com um seguimento que variou entre 7,3 e 120 meses.
Mortalidade ligada ao regime (MLR) e *mortalidade ligada ao transplante (MLT)*: foram notificados valores baixos, que confirmam a segurança dos tratamentos de condicionamento que incluem a tiotepa para o TCPH alogénico nos doentes adultos com doenças hematológicas.

População pediátrica

TCPH AUTÓLOGO
Tumores sólidos
Enxerto: Foi conseguido com todos os regimes de condicionamento notificados que incluíram tiotepa.
Sobrevida livre de doença (SLD): Com um seguimento de 36 a 57 meses, a SLD variou entre 46 % e 70 % nos estudos notificados. Considerando que todos os doentes foram tratados devido à presença de tumores sólidos de alto risco, os resultados da SLD confirmam que os tratamentos de condicionamento que incluem tiotepa após o TCPH autólogo constituem estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento de doentes pediátricos com tumores sólidos.
Recidiva: Em todos os regimes de condicionamento notificados que incluem tiotepa, as taxas de recidiva dos 12 aos 57 meses variaram entre 33 % a 57 %. Considerando que todos os doentes sofrem de tumores sólidos recidivantes ou com mau prognóstico, estas taxas fundamentam a eficácia dos regimes de condicionamento baseados na tiotepa.
Sobrevida global (SG): A SG variou entre 17 % e 84 %, com um seguimento que variou entre 12,3 e 99,6 meses.
Mortalidade ligada ao regime (MLR) e *mortalidade ligada ao transplante (MLT)*: Foram notificados valores de MLR que variaram entre 0 % a 26,7 %. Os valores da MLT variaram entre 0 % e 18 %, o que confirma a segurança dos tratamentos de condicionamento que incluem a tiotepa para o TCPH autólogo nos doentes pediátricos com tumores sólidos.

TCPH ALOGÉNICO
Doenças hematológicas
Enxerto: Foi conseguido com todos os regimes de condicionamento avaliados que incluíram tiotepa, com uma taxa de êxito de 96 % a 100 %. A recuperação hematológica ocorre no período de tempo esperado.
Sobrevida livre de doença (SLD): Foram notificadas percentagens de 40 % a 75 % com um seguimento superior a 1 ano. Os resultados da SLD confirmam que o tratamento de condicionamento que incluem tiotepa após o TCPH alogénico constitui uma estratégia terapêutica eficaz para o tratamento de doentes pediátricos com doenças hematológicas.
Recidiva: Em todos os regimes de condicionamento notificados que incluem tiotepa, a taxa de recidiva situou-se no intervalo de 15 % a 44 %. Estes dados fundamentam a eficácia dos regimes de condicionamento baseados na tiotepa em todas as doenças hematológicas.
Sobrevida global (SG): A SG variou entre 50 % e 100 %, com um seguimento que variou entre 9,4 e 121 meses.
Mortalidade ligada ao regime (MLR) e *mortalidade ligada ao transplante (MLT)*: Foram notificados valores de MLR que variaram entre 0 % e 2,5 %. Os valores da MLT variaram entre 0 % e 30 %, o que confirma a segurança do tratamento de condicionamento que inclui a tiotepa para o TCPH alogénico nos doentes pediátricos com doenças hematológicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A tiotepa é absorvida a partir do trato gastrointestinal de forma pouco fiável: a instabilidade ácida impede a administração de tiotepa por via oral.

Distribuição
A tiotepa é um composto altamente lipofílico. Após a administração intravenosa, as concentrações plasmáticas da substância ativa correspondem a um modelo de dois compartimentos, com uma fase de distribuição rápida. O volume de distribuição da tiotepa é amplo e foi notificado como variando de 40,8 l/m^2 a 75 l/m^2, o que indica haver distribuição para o teor de água total do organismo. O volume de distribuição aparente da tiotepa parece ser independente da dose administrada. A fração não-ligada às proteínas presente no plasma é de 70 a 90 %; foi notificada uma ligação insignificante de tiotepa à gamaglobulina e uma ligação mínima à albumina (10 a 30 %).
Após a administração intravenosa, a exposição do LCR ao medicamento é praticamente equivalente à que é observada no plasma; a relação média da AUC no LCR relativamente à do plasma no que

respeita à tiotepa é de 0,93. As concentrações de TEPA, o primeiro metabolito ativo da tiotepa notificado, no LCR e plasma são superiores às concentrações do composto principal.

Biotransformação
A tiotepa é submetida a um metabolismo hepático rápido e exaustivo, sendo possível detetar metabolitos na urina no espaço de 1 hora após a perfusão. Os metabolitos são fármacos alquilantes ativos, mas continua por elucidar o papel que estes desempenham na atividade antitumoral da tiotepa. A tiotepa é submetida a dessulfuração oxidativa através das famílias de isoenzimas CYP2B e CYP3A do citocromo P450, resultando no principal metabolito ativo TEPA (trietilenofosforamida). A quantidade total excretada de tiotepa e dos respetivos metabolitos identificados representa entre 54 e 100 % da atividade alquilante total, o que indica a presença de outros metabolitos alquilantes. Durante a conversão dos conjugados de GSH em conjugados de N-acetilcisteína, verifica-se a formação de conjugados de GSH, cisteinilglicina e cisteína. Estes metabolitos não estão presentes na urina e, se formados, o mais provável é que sejam excretados na bílis ou como metabolitos intermédios, rapidamente convertidos em tiotepa-mercapturato.

Eliminação
A depuração total de tiotepa variou entre 11,4 a 23,2 $l/h/m^2$. A semivida de eliminação variou entre 1,5 a 4,1 horas. Os metabolitos identificados TEPA, monoclorotepa e tiotepa-mercapturato são todos excretados na urina. A excreção urinária de tiotepa e TEPA fica praticamente concluída ao fim de 6 e 8 horas, respetivamente. A recuperação urinária média de tiotepa e dos respetivos metabolitos é de 0,5 % para o medicamento inalterado e monoclorotepa e de 11 % para TEPA e tiotepa-mercapturato.

Linearidade/não linearidade
Não existem indícios claros de saturação dos mecanismos de depuração metabólica com doses altas de tiotepa.

Populações especiais

População pediátrica
A farmacocinética da tiotepa em doses elevadas em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos de idade não parece diferir da notificada relativamente a crianças que recebem 75 mg/m^2 ou adultos que recebem doses semelhantes.

Compromisso renal
Não foram avaliados os efeitos da compromisso renal na eliminação da tiotepa.

Compromisso hepático
Não foram avaliados os efeitos da compromisso hepático no metabolismo e eliminação da tiotepa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e aguda.
Foi demonstrado que a tiotepa é genotóxica *in vitro* e *in vivo* e carcinogénica em ratinhos e ratos. Foi demonstrado que a tiotepa reduz a fertilidade e interfere com a espermatogénese nos ratinhos macho e diminui a função ovárica nos ratinhos fêmea. Foi teratogénica em ratinhos e ratos, além de letal para o feto em coelhos. Estes efeitos foram observados com doses inferiores às utilizadas nos seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

Thiotepa Riemser é instável em meio ácido.
Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura
Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão: 18 meses

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão: 24 meses

Após a reconstituição
A estabilidade química e física durante a utilização após a reconstituição foi demonstrada durante 8 horas quando conservado entre 2 °C e 8 °C.

Após a diluição
A estabilidade química e física durante a utilização após a diluição foi demonstrada durante 24 horas quando conservado entre 2 °C e 8 °C e durante 4 horas quando conservado a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Se não for utilizado de imediato, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores às condições supraindicadas, depois de a diluição decorrer em condições asséticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2 °C - 8 °C).
Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo I com rolha de clorobutilo, contendo 15 mg de tiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo I com rolha de clorobutilo, contendo 100 mg de tiotepa.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação de Thiotepa Riemser
Têm de ser aplicados os procedimentos para o manuseamento e a eliminação adequados dos medicamentos antineoplásicos. Todos os procedimentos de transferência implicam a observância rigorosa das técnicas asséticas, de preferência empregando uma câmara de fluxo laminar vertical. Tal como sucede com outros compostos citotóxicos, é necessário tomar as devidas precauções ao manusear e preparar as soluções de Thiotepa Riemser para evitar um contacto acidental com a pele ou as membranas mucosas. Podem ocorrer reações tópicas associadas à exposição acidental à tiotepa. Com efeito, é aconselhável o uso de luvas durante a preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre acidentalmente em contacto com a pele, esta deve ser lavada imediata e

cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre acidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas devem ser lavadas cuidadosamente com água abundante.

Reconstituição

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser tem de ser reconstituído com 1,5 ml de água estéril para preparações injetáveis. Com uma seringa com agulha, recolha asseticamente 1,5 ml de água estéril para preparações injetáveis.

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser tem de ser reconstituído com 10 ml de água estéril para preparações injetáveis. Com uma seringa com agulha, recolha asseticamente 10 ml de água estéril para preparações injetáveis.

Injete o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis através da rolha de borracha.
Retire a seringa e a agulha e misture manualmente, invertendo o frasco para injetáveis repetidamente.
Só podem ser utilizadas soluções incolores e sem partículas. As soluções reconstituídas podem ocasionalmente mostrar opalescência; tais soluções podem ainda assim ser administradas.

Diluição adicional no saco de perfusão
A solução reconstituída é hipotónica e tem de ser adicionalmente diluída antes da administração com 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) (1 000 ml no caso de a dose ser superior a 500 mg) ou num volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) de modo a obter uma concentração final de Thiotepa Riemser entre 0,5 e 1 mg/ml.

Administração
Thiotepa Riemser solução para infusão deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas antes da administração. As soluções contendo precipitação devem ser descartadas.
Antes e após cada perfusão, a linha de cateter permanente deve ser irrigada com cerca de 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %).
A solução de perfusão tem de ser administrada aos doentes utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. A filtragem não altera a potência da solução.

Eliminação
Thiotepa Riemser destina-se a uma utilização única.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemanha

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de março de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
tiotepa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 15 mg de tiotepa. Após a reconstituição com 1,5 ml de água para preparações injetáveis, cada ml contém 10 mg de tiotepa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.
Via intravenosa, após a reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a reconstituição, utilizar no espaço de 8 horas quando conservado num frigorífico.
Após a diluição, utilizar no espaço de 24 horas quando conservado num frigorífico.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C). Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1536/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado
tiotepa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Citotóxico

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

15 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
tiotepa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 100 mg de tiotepa. Após a reconstituição com 10 ml de água para preparações injetáveis, cada ml contém 10 mg de tiotepa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.
Via intravenosa, após a reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a reconstituição, utilizar no espaço de 8 horas quando conservado num frigorífico. Após a diluição, utilizar no espaço de 24 horas quando conservado num frigorífico.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C). Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1536/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado
tiotepa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Citotóxico

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

tiotepa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Thiotepa Riemser e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Thiotepa Riemser
3. Como utilizar Thiotepa Riemser
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Thiotepa Riemser
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Thiotepa Riemser e para que é utilizado

Thiotepa Riemser contém a substância ativa tiotepa, que pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes alquilantes.

Thiotepa Riemser é utilizado para preparar doentes para o transplante de medula óssea. O seu modo de ação consiste na destruição das células da medula óssea. Isto permite o transplante de novas células da medula óssea (células progenitoras hematopoiéticas), o que por sua vez permite que o organismo produza células sanguíneas saudáveis.
Thiotepa Riemser pode ser utilizado em adultos, crianças e adolescentes.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Thiotepa Riemser

Não utilize Thiotepa Riemser
- se tem alergia à tiotepa,
- se está grávida ou se pensa que pode estar grávida,
- se está a amamentar,
- se está a receber a vacinação para a febre amarela, vacinas com vírus vivos ou bactérias.

Advertências e precauções
Deve informar o seu médico se tiver:
- problemas no fígado ou nos rins,
- problemas no coração ou nos pulmões,
- convulsões/crises (epilepsia) ou se as teve no passado (se tratado com fenitoína ou fosfenitoína).

Como Thiotepa Riemser destrói as células da medula óssea responsáveis pela produção de células sanguíneas, será necessário realizar análises regulares ao sangue durante o tratamento para uma verificação dos hemogramas.

Para prevenir e controlar as infeções, ser-lhe-ão fornecidos anti-infecciosos.

Thiotepa Riemser pode causar um outro tipo de cancro no futuro. O seu médico irá discutir este risco consigo.

Outros medicamentos e Thiotepa Riemser
Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Informe o seu médico se estiver grávida ou se pensa que pode estar grávida antes de receber Thiotepa Riemser. Não deve utilizar Thiotepa Riemser durante a gravidez.

Tanto as mulheres como os homens que estiverem a tomar Thiotepa Riemser têm de utilizar métodos anticoncecionais eficazes durante o tratamento. Os homens não devem ter filhos enquanto estiverem em tratamento e durante o ano que se segue à cessação do tratamento.

Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano. Como medida de precaução, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Thiotepa Riemser.

Thiotepa Riemser pode diminuir a fertilidade masculina e feminina. Os doentes do sexo masculino devem procurar aconselhamento sobre preservação do esperma antes do início da terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas
É provável que determinados efeitos indesejáveis da tiotepa, como tonturas, dores de cabeça e visão turva possam afetar a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas se notar estes efeitos.

3. Como utilizar Thiotepa Riemser

O seu médico calculará a dose de acordo com a sua superfície ou peso corporal e a sua doença.

Como administrar Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser é administrado por um profissional de saúde qualificado sob a forma de uma perfusão intravenosa (administração gota a gota numa veia) após a diluição do frasco para injetáveis individual. Cada perfusão terá uma duração de 2 a 4 horas.

Frequência de administração
Irá receber as perfusões a cada 12 ou 24 horas. A duração do tratamento pode alcançar um máximo de 5 dias. A frequência da administração e a duração do tratamento dependem da sua doença.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis mais graves associados ao tratamento com Thiotepa Riemser ou ao procedimento de transplante podem incluir
- diminuição das contagens de células sanguíneas em circulação (efeito pretendido do medicamento para prepará-lo para a perfusão do transplante)
- infeção
- perturbações no fígado (hepáticas), incluindo o bloqueio de uma veia hepática
- o enxerto ataca o seu organismo (doença de enxerto contra hospedeiro)
- complicações respiratórias

O seu médico irá monitorizar regularmente os seus hemogramas e enzimas hepáticas para detetar e controlar estes acontecimentos.

Outros efeitos indesejáveis de Thiotepa Riemser que podem ocorrer com determinadas frequências, encontram-se listados a seguir:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 utilizador em cada 10)
- aumento da suscetibilidade a infeções
- estado inflamatório no corpo inteiro (sépsis)
- contagens reduzidas de glóbulos brancos, plaquetas e glóbulos vermelhos (anemia)
- as células transplantadas atacam o organismo (doença de enxerto contra hospedeiro)
- tonturas, dor de cabeça, visão turva
- tremor descontrolado do corpo (convulsão)
- sensação de formigueiro, picadas ou dormência (parestesia)
- perda parcial de movimento
- paragem cardíaca
- enjoos, vómitos, diarreia
- inflamação da mucosa da boca (mucosite)
- estômago, esófago, intestino irritado
- inflamação do cólon
- anorexia, diminuição do apetite
- níveis elevados de açúcar no sangue
- erupção cutânea, comichão, descamação
- perturbação da cor da pele (não confundir com icterícia – ver abaixo)
- vermelhidão da pele (eritema)
- perda de cabelo
- dor de costas e de barriga, dor
- dor muscular e articular
- atividade eléctrica anormal no coração (arritmia)
- inflamação do tecido pulmonar
- dilatação do fígado
- função orgânica alterada
- bloqueio de uma veia hepática (doença veno-oclusiva, DVO)
- amarelecimento da pele e olhos (icterícia)
- diminuição da audição
- obstrução linfática
- tensão alta
- aumento das enzimas hepáticas, renais e digestivas
- níveis anormais de eletrólitos no sangue
- aumento de peso
- febre, fraqueza geral, arrepios
- sangramentos (hemorragias)
- hemorragia nasal
- inchaço geral devido a retenção de líquidos (edema)
- dor ou inflamação no local da injeção
- infeção ocular (conjuntivite)
- diminuição do número de espermatozóides
- hemorragia vaginal
- ausência de períodos menstruais (amenorreia)
- perda de memória
- atraso do aumento de peso e altura
- disfunção da bexiga
- produção diminuída de testosterona
- produção insuficiente da hormona tiroideia
- atividade deficiente da glândula pituitária
- estado de confusão.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 utilizador em cada 10)
- ansiedade, confusão
- inchaço anormal de uma das artérias no cérebro (aneurisma intracraniano)
- creatinina elevada
- reações alérgicas
- obstrução de um vaso sanguíneo (embolia)
- perturbação do ritmo cardíaco
- incapacidade cardíaca
- incapacidade cardiovascular
- deficiência de oxigénio
- acumulação de líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- hemorragia pulmonar
- paragem respiratória
- sangue na urina (hematúria) e insuficiência renal moderada
- inflamação da bexiga
- desconforto ao urinar e diminuição da produção de urina (disúria e oligúria)
- aumento da quantidade de componentes de azoto na circulação sanguínea
- cataratas
- incapacidade do fígado
- hemorragia cerebral
- tosse
- prisão de ventre e desconforto no estômago
- obstrução do intestino
- perfuração do estômago
- alterações do tónus muscular
- perda significativa de coordenação dos movimentos musculares
- nódoas negras devido a uma contagem baixa de plaquetas
- sintomas de menopausa
- cancro (segundos tumores primários)
- função cerebral anormal
- infertilidade masculina e feminina

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar 1 utilizador em cada 100)
- inflamação e exfoliação da pele (psoríase eritrodérmica)
- delírio, nervosismo, alucinações, agitação
- úlcera gastrointestinal
- inflamação do tecido muscular do coração (miocardite)
- estado cardíaco anormal (cardiomiopatia)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- aumento da tensão arterial nas artérias (vasos sanguíneos) dos pulmões (hipertensão arterial pulmonar)
- danos graves a nível cutâneo (por exemplo, lesões graves, bolhas, etc.) potencialmente envolvendo toda a superfície corporal, situação que pode ser fatal
- danos na substância branca do cérebro que podem mesmo ser fatais (leucoencefalopatia).

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Thiotepa Riemser

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

Após a reconstituição, o medicamento mantém-se estável durante 8 horas quando conservado entre 2 °C - 8 °C.

Após a diluição, o medicamento mantém-se estável durante 24 horas quando conservado entre 2 °C - 8 °C e durante 4 horas quando conservado a 25 °C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
- A substância ativa é a tiotepa. Um frasco para injetáveis contém 15 mg de tiotepa. Após a reconstituição, cada ml contém 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
- A substância ativa é a tiotepa. Um frasco para injetáveis contém 100 mg de tiotepa. Após a reconstituição, cada ml contém 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

- Thiotepa Riemser não contém quaisquer outros componentes.

Qual o aspeto de Thiotepa Riemser e conteúdo da embalagem

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser é um pó cristalino branco fornecido num frasco para injetáveis de vidro que contém 15 mg de tiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser é um pó cristalino branco fornecido num frasco para injetáveis de vidro que contém 100 mg de tiotepa.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemanha

Fabricante
HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

GUIA DE PREPARAÇÃO

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
tiotepa

Leia este guia antes da preparação e administração de Thiotepa Riemser.

1. APRESENTAÇÃO

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser é fornecido sob a forma de 15 mg de pó para concentrado para solução para perfusão.

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser é fornecido sob a forma de 100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão.

Thiotepa Riemser tem de ser reconstituído e diluído antes de ser administrado.

2. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO E MANUSEAMENTO

Em geral
Devem ser aplicados os procedimentos para o manuseamento e a eliminação adequados dos medicamentos antineoplásicos. Todos os procedimentos de transferência implicam a observância rigorosa das técnicas asséticas, de preferência empregando uma câmara de fluxo laminar vertical.
Tal como sucede com outros compostos citotóxicos, é necessário tomar as devidas precauções ao manusear e preparar as soluções de Thiotepa Riemser para evitar um contacto acidental com a pele ou membranas mucosas. Podem ocorrer reações tópicas associadas à exposição acidental à tiotepa. Com efeito, é aconselhável o uso de luvas durante a preparação da solução para perfusão. Caso a solução de tiotepa entre acidentalmente em contacto com a pele, esta tem de ser lavada imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a tiotepa entre acidentalmente em contacto com as membranas mucosas, estas têm de ser lavadas cuidadosamente com água abundante.

Cálculo da dose de Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser é administrado em doses diferentes, em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, a doentes antes de um transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), para doenças hematológicas ou tumores sólidos.
A posologia de Thiotepa Riemser é indicada, em doentes adultos e pediátricos, de acordo com o tipo de TCPH (autólogo ou alogénico) e doença.

Posologia em adultos

TCPH AUTÓLOGO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia entre 125 mg/m^2/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m^2/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a

4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
LINFOMA
A dose recomendada varia entre 125 mg/m^2/dia (3,38 mg/kg/dia) a 300 mg/m^2/dia (8,10 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada de 2 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
LINFOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)
A dose recomendada é de 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
MIELOMA MÚLTIPLO
A dose recomendada varia entre 150 mg/m^2/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia entre 120 mg/m^2/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 2 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
CANCRO DA MAMA
A dose recomendada varia entre 120 mg/m^2/dia (3,24 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 a 5 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TUMORES DO SNC
A dose recomendada varia entre 125 mg/m^2/dia (3,38 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 3 a 4 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
CANCRO DOS OVÁRIOS
A dose recomendada é de 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada em 2 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TUMORES DAS CÉLULAS GERMINATIVAS
A dose recomendada varia entre 150 mg/m^2/dia (4,05 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (6,76 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia entre 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m^2/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 1 a 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos

quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
LINFOMA
A dose recomendada no linfoma é de 370 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
MIELOMA MÚLTIPLO
A dose recomendada é de 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 185 mg/m^2 (5 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
LEUCEMIA
A dose recomendada varia entre 185 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) a 481 mg/m^2/dia (13 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 1 a 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TALASSEMIA
A dose recomendada é de 370 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Posologia em doentes pediátricos

TCPH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

A dose recomendada nos tumores sólidos varia entre 150 mg/m^2/dia (6 mg/kg/dia) a 350 mg/m^2/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 a 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TUMORES DO SNC
A dose recomendada varia entre 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) a 350 mg/m^2/dia (14 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH autólogo, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

TCPH ALOGÉNICO

Doenças hematológicas

A dose recomendada nas doenças hematológicas varia entre 125 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em uma ou duas perfusões diárias, administradas durante 1 a 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, em função da associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
LEUCEMIA
A dose recomendada é de 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
TALASSEMIA
A dose recomendada varia entre 200 mg/m^2/dia (8 mg/kg/dia) a 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia), dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

CITOPENIA REFRATÁRIA
A dose recomendada é de 125 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 3 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
DOENÇAS GENÉTICAS
A dose recomendada é de 125 mg/m^2/dia (5 mg/kg/dia) sob a forma de uma perfusão diária única, administrada durante 2 dias consecutivos antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.
ANEMIA FALCIFORME
A dose recomendada é de 250 mg/m^2/dia (10 mg/kg/dia) dividida em duas perfusões diárias, administradas antes do TCPH alogénico, sem exceder a dose cumulativa total máxima de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), durante todo o período do tratamento de condicionamento.

Reconstituição

Thiotepa Riemser 15 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser tem de ser reconstituído com 1,5 ml de água estéril para preparações injetáveis. Com uma seringa com agulha, recolha asseticamente 1,5 ml de água estéril para preparações injetáveis.

Thiotepa Riemser 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Thiotepa Riemser tem de ser reconstituído com 10 ml de água estéril para preparações injetáveis. Com uma seringa com agulha, recolha asseticamente 10 ml de água estéril para preparações injetáveis.

Injete o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis através da rolha de borracha.
Retire a seringa e a agulha e misture manualmente, invertendo o frasco para injetáveis repetidamente. Só podem ser utilizadas soluções incolores e sem partículas. As soluções reconstituídas podem ocasionalmente mostrar opalescência; tais soluções podem ainda assim ser administradas.

Diluição adicional no saco de perfusão
A solução reconstituída é hipotónica e tem de ser diluída adicionalmente antes da administração com 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) (1 000 ml no caso de a dose ser superior a 500 mg) ou num volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) de modo a obter uma concentração final de Thiotepa Riemser entre 0,5 e 1 mg/ml.

Administração
Thiotepa Riemser solução para perfusão deve ser inspecionada visualmente para detetar a presença de partículas antes de ser administrada. As soluções que contêm precipitado devem ser eliminadas.

A solução para perfusão tem de ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. A filtragem não altera a potência da solução.

Thiotepa Riemser deve ser administrado em condições asséticas como uma perfusão de 2 a 4 horas, à temperatura ambiente (cerca de 25 ºC) e em condições de iluminação normais.

Antes e após cada perfusão, a linha de cateter permanente deve ser irrigada com cerca de 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %).

Eliminação
Thiotepa Riemser destina-se a uma utilização única.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.