ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Un flacon de pulbere conține 15 mg tiotepa.
În urma reconstituirii cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluție conține 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Un flacon de pulbere conține 100 mg tiotepa.
În urma reconstituirii cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluție conține 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere albă cristalină.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Thiotepa Riemser este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice:
- cu sau fără iradierea totală a corpului (TBI), ca tratament de pregătire înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice alogene sau autologe (HPCT) în afecțiuni hematologice la pacienți adulți, adolescenți și copii;
- când chimioterapia în doză mare însoțită de HPCT este indicată pentru tratamentul tumorilor solide la pacienți adulți, adolescenți și copii.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea Thiotepa Riemser trebuie supravegheată de un medic cu experiență în tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice.

Doze

Thiotepa Riemser se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice, la pacienți cu afecțiuni hematologice sau tumori solide înainte de HPCT.

Dozele de Thiotepa Riemser sunt recomandate, la pacienți adulți, adolescenți și copii, în funcție de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) și de afecțiune.

Adulți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE:

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m^2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m^2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
LIMFOM
Doza recomandată variază de la 125 mg/m^2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m^2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)
Doza recomandată este de 185 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
MIELOM MULTIPLU
Doza recomandată variază de la 150 mg/m^2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m^2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
CANCER MAMAR
Doza recomandată variază de la 120 mg/m^2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
TUMORI SNC
Doza recomandată variază de la 125 mg/m^2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
CANCER OVARIAN
Doza recomandată este de 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
TUMORI CU CELULE SEXUALE
Doza recomandată variază de la 150 mg/m^2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE:

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 185 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m^2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogen cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
LIMFOM
Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
MIELOM MULTIPLU
Doza recomandată este de 185 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m^2 (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
LEUCEMIE
Doza recomandată variază de la 185 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m^2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
TALASEMIE
Doza recomandată este de 370 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Adolescenți și copii

HPCT CU CELULE AUTOLOGE:

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m^2/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m^2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
TUMORI SNC
Doza recomandată variază de la 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m^2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE:

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
LEUCEMIE
Doza recomandată este de 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE
Doza recomandată variază de la 200 mg/m^2/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
CITOPENIE REFRACTARĂ
Doza recomandată este de 125 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
AFECȚIUNI GENETICE
Doza recomandată este de 125 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
ANEMIE DREPANOCITARĂ
Doza recomandată este de 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece tiotepa și metaboliții săi se excretă într-o mică măsură în urină, nu se recomandă modificarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cu toate acestea, se recomandă prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică
Tiotepa nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudență când tiotepa se administrează la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul modificărilor tranzitorii ale parametrilor hepatici (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici
Administrarea tiotepa nu a fost investigată în mod special la pacienți vârstnici. Cu toate acestea, în studiile clinice, o proporție de pacienți cu vârsta peste 65 de ani au primit aceeași doză cumulativă ca și ceilalți pacienți. Nu s-a considerat necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare
Thiotepa Riemser este destinat administrării intravenoase. Trebuie administrat de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 2-4 ore printr-un cateter venos central.

Fiecare flacon de 15 mg de tiotepa trebuie reconstituit cu 1,5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile.

Fiecare flacon de 100 mg de tiotepa trebuie reconstituit cu 10 ml apă sterilă pentru preparate injectabile.

Volumul total al flacoanelor reconstituite care urmează a fi administrate trebuie apoi diluat în 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de administrare (1 000 ml dacă doza depășește 500 mg). La pacienții copii și adolescenți, în cazul în care doza nu depășește 250 mg, poate fi folosit un volum adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația Thiotepa Riemser finală între 0,5 și 1 mg/ml. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea suplimentară înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului
Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. Prin urmare, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă.
Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).
Administrarea concomitentă cu vaccinul împotriva febrei galbene și cu vaccinurile cu virusuri vii și antibacteriene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Consecința tratamentului cu tiotepa la doza și schema de administrare recomandate o reprezintă mielosupresia profundă, care se produce la toți pacienții. Se pot dezvolta forme severe de granulocitopenie, trombocitopenie, anemie sau orice combinație dintre acestea. Trebuie să se efectueze frecvent hemoleucograme complete, incluzând leucograme diferențiale și determinarea numărului de trombocite, în timpul tratamentului și până la recuperare. Conform indicațiilor medicale trebuie să se efectueze transfuzii cu masă trombocitară și eritrocitară, precum și să se utilizeze factori de creștere precum factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Se recomandă leucograme și determinări zilnice ale numărului de trombocite în timpul terapiei cu tiotepa și post-transplant timp de cel puțin 30 de zile.

Utilizarea profilactică sau empirică a antiinfecțioaselor (bacteriene, micotice, virale) trebuie avută în vedere pentru prevenirea și abordarea terapeutică a infecțiilor în timpul perioadei neutropenice.

Tiotepa nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece tiotepa se metabolizează în principal pe cale hepatică, este necesară prudență când tiotepa se administrează la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. La tratarea acestor pacienți, se recomandă monitorizarea cu regularitate a transaminazelor serice, a fosfatazei alcaline și a bilirubinei în urma transplantului, pentru detectarea timpurie a hepatotoxicității.

Pacienții care au efectuat în prealabil radioterapie, minim trei cicluri de chimioterapie sau transplant prealabil de celule precursoare pot fi expuși unui risc crescut de boală veno-ocluzivă hepatică (vezi pct. 4.8).

Trebuie dat dovadă de prudență la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiace, iar funcția cardiacă trebuie monitorizată cu regularitate la pacienții tratați cu tiotepa.

Este necesară prudență la pacienți cu antecedente de boli renale și trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a funcției renale în timpul terapiei cu tiotepa.

Tiotepa ar putea induce toxicitate pulmonară care ar putea avea un efect aditiv la efectele produse de alți agenți citotoxici (busulfan, fludarabină și ciclofosfamidă) (vezi pct. 4.8).

Iradierea cerebrală anterioară sau iradierea craniospinală poate contribui la reacții toxice severe (de exemplu, encefalopatie).

Pacientului trebuie să i se explice riscul crescut de neoplazie secundară cu tiotepa, un cunoscut agent cancerigen la om.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu vaccinuri vii atenuate (cu excepția vaccinurilor împotriva febrei galbene), fenitoină și fosfenitoină (vezi pct. 4.5).

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamida când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiași tratament de pregătire. Thiotepa Riemser trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării concomitente de tiotepa și inhibitori ai CYP2B6 sau CYP3A4, pacienții trebuie monitorizați clinic cu atenție (vezi pct. 4.5).

Ca majoritatea agenților alchilanți, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbați sau la femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de inițierea terapiei și nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului și timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni specifice cu tiotepa
Vaccinurile antibacteriene și cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un agent chimioterapic imunosupresiv și trebuie să treacă cel puțin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Tiotepa pare să fie metabolizat prin CYP2B6 și CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP2B6 (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină) sau CYP3A4 (de exemplu, antimicotice azolice, macrolide, precum eritromicină, claritromicină, telitromicină și inhibitori de protează) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale tiotepa și eventual scăderea concentrațiilor metabolitului activ TEPA. Administrarea concomitentă de inductori ai citocromului P450 (cum ar fi rifampicină, carbamazepină, fenobarbital) poate accelera metabolizarea tiotepa, ducând la concentrații plasmatice crescute ale metabolitului activ. Prin urmare, în timpul administrării concomitente de tiotepa și aceste medicamente, pacienții trebuie monitorizați clinic cu atenție.

Tiotepa este un inhibitor slab al CYP2B6 și, ca urmare, poate crește concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin CYP2B6, cum ar fi ifosfamidă, tamoxifen, bupropion, efavirenz și ciclofosfamidă. CYP2B6 catalizează conversia metabolică a ciclofosfamidei în forma sa activă, 4-hidroxiciclofosfamidă (4-OHCP), iar administrarea concomitentă de tiotepa poate determina așadar scăderea concentrațiilor 4-OHCP active. Prin urmare, trebuie să se asigure monitorizare clinică în timpul administrării concomitente a tiotepa și acestor medicamente.

Administrarea concomitentă este contraindicată
Vaccinul împotriva febrei galbene: risc de boală generalizată fatală indusă de vaccin.

În general, vaccinurile antibacteriene și cu virusuri vii nu trebuie administrate la un pacient tratat cu un chimioterapic imunosupresiv și trebuie să treacă cel puțin trei luni de la întreruperea terapiei până în momentul vaccinării.

Administrarea concomitentă nu este recomandată
Vaccinuri vii atenuate (cu excepția celui împotriva febrei galbene): risc de boală sistemică, posibil fatală. Acest risc este mai mare la subiecții care prezintă deja imunosupresie din cauza afecțiunii preexistente.

În schimb trebuie să se utilizeze un vaccin cu virus inactivat ori de câte ori este posibil (poliomielită).

Fenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor cauzat de diminuarea absorbției digestive a fenitoinei de către medicamentul citotoxic sau risc de creștere a toxicității și de pierdere a eficacității medicamentului citotoxic datorită metabolizării hepatice intensificate de către fenitoină.

Administrarea concomitentă trebuie luată în considerare cu precauție
Ciclosporină, tacrolimus: imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Chimioterapicele alchilante, inclusiv tiotepa, inhibă pseudocolinesteraza plasmatică cu 35% - 70%. Acțiunea succinilcolinei poate fi prelungită cu 5 până la 15 minute.

Tiotepa nu trebuie administrat concomitent cu ciclofosfamida când ambele medicamente sunt prezente în cadrul aceluiași tratament de pregătire. Thiotepa Riemser trebuie administrat după încheierea eventualei perfuzii cu ciclofosfamidă.

Administrarea concomitentă de tiotepa și alte medicamente mielosupresive sau mielotoxice (adică, ciclofosfamidă, melfalan, busulfan, fludarabină, treosulfan) poate potența riscul de reacții adverse hematologice datorită suprapunerii profilurilor de toxicitate ale acestor medicamente.

Interacțiune comună tuturor medicamentelor citotoxice
Ca urmare a creșterii riscului trombotic în caz de neoplazie, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecvent. Variabilitatea intraindividuală mare a statusului coagulării în timpul neoplaziei și potențiala interacțiune dintre anticoagulantele orale și chimioterapia antineoplazică necesită, dacă se decide să se trateze pacientul cu anticoagulante orale, creșterea frecvenței de monitorizare a INR (raportul normalizat internațional).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și un test de sarcină trebuie efectuat înainte de începerea tratamentului. Pacienții bărbați nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului și timp de un an după încetarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Sarcina
Nu există date privind utilizarea tiotepa la femeile gravide. În studiile preclinice, s-a demonstrat că tiotepa, ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, cauzează letalitate embriofetală și teratogenitate (vezi pct. 5.3). Prin urmare, tiotepa este contraindicat în timpul sarcinii.

Alăptarea
Nu se cunoaște dacă tiotepa/metaboliții se excretă în laptele matern la om. Ca urmare a proprietăților sale farmacologice și potențialei toxicități pentru nou născut / sugarul hrănit la sân, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu tiotepa.

Fertilitatea
Ca majoritatea chimioterapicelor alchilante, tiotepa ar putea afecta fertilitatea la bărbați și femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite crioconservarea spermei înainte de inițierea terapiei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Thiotepa Riemser are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Există probabilitatea ca anumite reacții adverse la tiotepa, precum amețeală, cefalee și vedere încețoșată, să afecteze aceste funcții.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării tiotepa a fost examinată printr-o evaluare a evenimentelor adverse raportate în datele publicate din studiile clinice. În aceste studii, un număr total de 6 588 pacienți adulți și 902 adolescenți și copii au primit tiotepa pentru tratamentul de pregătire înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice.

Toxicitățile grave care au afectat sistemele hematologic, hepatic și respirator au fost considerate consecințe previzibile ale regimului de pregătire și procesului de transplantare. Acestea includ infecție și boala grefă-contra-gazdă (GvHD) care, deși nu au fost direct asociate, au reprezentat cauzele majore ale morbidității și mortalității, în special în cazul HPCT cu celule alogene.
Cele mai frecvente reacții adverse raportate la diferitele tratamente de pregătire incluzând tiotepa sunt: infecții, citopenie, GvHD acută și GvHD cronică, tulburări gastro-intestinale, cistită hemoragică și inflamația mucoaselor.

Leucoencefalopatie
După tratamentul cu tiotepa s-au observat cazuri de leucoencefalopatie la pacienții adulți, adolescenți și copii cu multiple tratamente chimioterapeutice anterioare, inclusiv metotrexat și radioterapie. Unele cazuri au avut rezultate letale.

Tabelul reacțiilor adverse

Adulți

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la pacienți adulți mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (de la ≥1/100 la <1/10), mai puțin frecvente (de la ≥1/1 000 la <1/100), rare (de la ≥1/10 000 la <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasă de aparate, sisteme și organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puțin frecvente**	**Cu frecvență necunoscută**
Infecții și infestări	Predispoziție crescută la infecții Sepsis		Sindrom de șoc toxic	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Neoplazie secundară asociată tratamentului		
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie Granulocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar	Boală grefă-contra-gazdă acută Boală grefă-contra-gazdă cronică	Hipersensibilitate		
Tulburări endocrine		Hipopituitarism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Apetit alimentar scăzut Hiperglicemie			
Tulburări psihice	Stare de confuzie Modificări ale stării psihice	Anxietate	Delir Nervozitate Halucinații Agitație	

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Cefalee Vedere încețoșată Encefalopatie Convulsii Parestezie	Anevrism intracranian Tulburare extrapiramidală Tulburare Cognitivă Hemoragie cerebrală		Leucoencefalopatie
Tulburări oculare	Conjunctivită	Cataractă		
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz Ototoxicitate Acufene			
Tulburări cardiace	Aritmie	Tahicardie Insuficiență cardiacă	Cardiomiopatie Miocardită	
Tulburări vasculare	Limfedem Hipertensiune arterială	Hemoragie Embolie		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Sindromul pneumoniei idiopatice Epistaxis	Edem pulmonar Tuse Pneumonită	Hipoxie	
Tulburări gastrointestinale	Greață Stomatită Esofagită Vărsături Diaree Dispepsie Dureri abdominale Enterită Colită	Constipație Perforație gastrointestinală Ileus	Ulcer gastrointestinal	
Tulburări hepatobiliare	Boală venoocluzivă hepatică Hepatomegalie Icter			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Prurit Alopecie	Eritem	Tulburări de pigmentare Psoriazis eritrodermic	Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri dorsale Mialgie Artralgie			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistită hemoragică	Disurie Oligurie Insuficiență renală Cistită Hematurie		

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Azoospermie Amenoree Hemoragie vaginală	Simptome de menopauză Infertilitate la femei Infertilitate la bărbați		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră Astenie Frisoane Edem generalizat Inflamarea locului de injectare Durere la locul de injectare Inflamare a mucoaselor	Insuficiență multiplă de organe Durere		
Investigații diagnostice	Creștere în greutate Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorilor transaminazelor Creștere a valorii amilazei sanguine	Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a uremiei Creștere a valorii gama-glutamiltransferazei Creștere a valorii fosfatazei alcaline din sânge Creștere a valorii aspartat aminotransferazei		

Adolescenți și copii

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil asociate tratamentului de pregătire incluzând tiotepa, raportate la adolescenți și copii mai mult decât într-un caz izolat, sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (de la ≥1/100 la <1/10), mai puțin frecvente (de la ≥1/1 000 la <1/100), rare (de la ≥1/10 000 la <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Predispoziție crescută la infecții Sepsis	Purpură trombocitopenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Neoplazie secundară asociată tratamentului	
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie Granulocitopenie		

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Boală grefă-contra-gazdă acută Boală grefă-contra-gazdă cronică		
Tulburări endocrine	Hipopituitarism Hipogonadism Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Hiperglicemie		
Tulburări psihice	Modificări ale stării psihice	Tulburare psihică datorată unei afecțiuni medicale generale	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Encefalopatie Convulsii Hemoragie cerebrală Afectarea memoriei Pareză	Ataxie	Leucoencefalopatie
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz		
Tulburări cardiace	Stop cardiac	Insuficiență cardiovasculară Insuficiență cardiacă	
Tulburări vasculare	Hemoragie	Hipertensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumonită	Sindromul pneumoniei idiopatice Hemoragie pulmonară Edem pulmonar Epistaxis Hipoxie Stop respirator	Hipertensiune arterială pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Greață Stomatită Vărsături Diaree Dureri abdominale	Enterită Ocluzie intestinală	
Tulburări hepatobiliare	Boală venoocluzivă hepatică	Insuficiență hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Eritem Descuamare Tulburări de pigmentare		Reacții cutanate toxice severe inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Retard de creștere		
Tulburări renale și ale căilor urinare	Afecțiuni ale vezicii urinare	Insuficiență renală Cistită hemoragică	

Clasă de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie Inflamare a mucoaselor Durere Insuficiență multiplă de organe		
Investigații diagnostice	Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorilor transaminazelor Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a valorii aspartat aminotransferazei Creștere a valorii alaninamino-transferazei	Creștere a uremiei Valori anormale ale electroliților sanguini Creștere a raportului timpului de protrombină	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu supradoze de thiotepa. Cele mai importante reacții adverse preconizate în caz de supradozaj sunt mieloablația și pancitopenia. Nu există niciun antidot cunoscut pentru tiotepa.

Statusul hematologic trebuie monitorizat cu atenție și trebuie instituite măsuri de susținere energice, după cum este necesar din punct de vedere medical.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, agenți alchilanți, codul ATC: L01AC01

Mecanism de acțiune
Tiotepa este un medicament citotoxic polifuncțional înrudit din punct de vedere chimic și farmacologic cu nitrogen-muștar. Se consideră că acțiunea radiomimetică a tiotepa are loc prin eliberarea radicalilor etileniminici care, ca și în cazul terapiei prin iradiere, rup legăturile de ADN, de exemplu, prin alchilarea guaninei la nivelul N-7, ruperea legăturii dintre baza purinică și zahăr și eliberarea guaninei alchilate.

Eficacitate și siguranță clinică
Tratamentul de pregătire trebuie să asigure citoreducția și, în mod ideal, eradicarea bolii. Tiotepa are ca toxicitate limitantă a dozei ablația medulară, permițând o creștere semnificativă a dozei cu infuzia de HPCT cu celule autologe. În cazul HPCT cu celule alogene, tratamentul de pregătire trebuie să fie suficient de imunosupresiv și mieloablativ pentru a contracara respingerea grefei de către gazdă. Datorită caracteristicilor sale înalt mieloablative, tiotepa mărește imunosupresia și mieloablația primitorului, consolidând astfel prinderea transplantului; acest lucru compensează pierderea efectelor

GvL (grefă-contra-leucemie) asociate cu GvHD. Ca medicament alchilant, tiotepa produce cea mai profundă inhibare a creșterii celulelor tumorale *in vitro* cu cea mai redusă creștere a concentrației de medicament. Datorită lipsei sale de toxicitate extramedulară în pofida creșterii dozei dincolo de limitele dozelor mielotoxice, tiotepa a fost utilizat decenii la rând în asociere cu alte medicamente chimioterapice înainte de HPCT cu celule autologe și alogene.
Rezultatele studiilor clinice publicate care confirmă eficacitatea tiotepa sunt prezentate pe scurt, astfel:

HPCT CU CELULE AUTOLOGE:
Afecțiuni hematologice
Prinderea transplantului: Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative.
Supraviețuirea fără boală (SFB): A fost raportat un procent estimat de 43% la cinci ani, confirmând faptul că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficace pentru tratarea pacienților cu afecțiuni hematologice.
Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent de 60% sau mai mic, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității. La unele din tratamentele de pregătire evaluate, au fost, de asemenea, raportate rate de recidivă mai mici de 60% la 5 ani.
Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 29% și 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 22 și 63 de luni.
Mortalitatea asociată regimului (MAR) și *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 2,5% și 29%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 21% la 1 an, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienți adulți cu afecțiuni hematologice.
Tumori solide
Prinderea transplantului: Tratamentele de pregătire incluzând tiotepa s-au dovedit a fi mieloablative.
Supraviețuirea fără boală (SFB): Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă opțiuni eficace pentru tratarea pacienților cu tumori solide.
Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 60%, care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității. În unele cazuri, au fost raportate rate de recidivă de 35% și 45% la 5 ani, respectiv, 6 ani.
Supraviețuirea totală: ST s-a situat între 30% și 87% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 11,7 și 87 de luni.
Mortalitatea asociată regimului (MAR) și *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 2%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 7,4%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la pacienți adulți cu tumori solide.

HPCT CU CELULE ALOGENE
Afecțiuni hematologice
Prinderea transplantului: Prinderea transplantului a fost obținută (92%-100%) cu toate tratamentele de pregătire raportate și s-a considerat că s-a produs la momentul prevăzut. Prin urmare, se poate concluziona că tratamentele de pregătire incluzând tiotepa sunt mieloablative.
GvHD (boală grefă-contra-gazdă): toate tratamentele de pregătire evaluate au asigurat o incidență mică de GvHD acută de gradele III-IV (între 4% și 24%).
Supraviețuirea fără boală (SFB): Procentele raportate cu perioade de urmărire de peste 1 an și până la 5 ani confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă opțiuni eficace pentru tratarea pacienților cu afecțiuni hematologice.
Recidivă: La toate tratamentele de pregătire care conțin tiotepa, ratele de recidivă la mai mult de 1 an au fost raportate ca fiind într-un procent mai mic de 40% (care a fost considerat de către medici drept prag pentru demonstrarea eficacității). În unele cazuri, au fost raportate, de asemenea, rate de recidivă mai mici de 40% la 5 ani și 10 ani.
Supraviețuirea totală: ST s-a situat între 31% și 81% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 7,3 și 120 de luni.

Mortalitatea asociată regimului (MAR) și *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: au fost raportate valori mici, confirmând siguranța tratamentelor de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la pacienți adulți cu afecțiuni hematologice.

Adolescenți și copii

HPCT CU CELULE AUTOLOGE
Tumori solide
Prinderea transplantului: A fost obținută cu toate regimurile de pregătire raportate incluzând tiotepa.
Supraviețuirea fără boală (SFB): Cu o perioadă de urmărire de 36 până la 57 de luni, SFB s-a situat între 46% și 70% în studiile raportate. Având în vedere că toți pacienții au fost tratați pentru tumori solide cu risc mare, rezultatele SFB confirmă că tratamentele de condiționare care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule autologe reprezintă strategii terapeutice eficace pentru tratarea adolescenților și copiilor cu tumori solide.
Recidivă: În toate regimurile de pregătire raportate care conțin tiotepa, ratele de recidivă la 12 până la 57 de luni s-au situat între 33% și 57%. Având în vedere că toți pacienții prezintă tumori solide recidivante sau cu prognostic slab, aceste rate confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa.
Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 17% și 84% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 12,3 și 99,6 luni.
Mortalitatea asociată regimului (MAR) și *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 26,7%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 18%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule autologe la adolescenți și copii cu tumori solide.

HPCT CU CELULE ALOGENE
Afecțiuni hematologice
Prinderea transplantului: A fost obținută în toate regimurile de pregătire evaluate incluzând tiotepa cu o rată de succes de 96% - 100%. Recuperarea hematologică are loc în termenul prevăzut.
Supraviețuirea fără boală (SFB): Au fost raportate procente de 40% - 75% cu o perioadă de urmărire de peste 1 an. Rezultatele SFB confirmă că tratamentele de pregătire care conțin tiotepa în urma HPCT cu celule alogene reprezintă strategii terapeutice eficace pentru tratarea adolescenților și copiilor cu afecțiuni hematologice.
Recidivă: În toate regimurile de pregătire raportate care conțin tiotepa, rata de recidivă s-a situat în intervalul 15% - 44%. Aceste date confirmă eficacitatea regimurilor de pregătire bazate pe tiotepa în toate afecțiunile hematologice.
Supraviețuirea totală (ST): ST s-a situat între 50% și 100% cu o perioadă de urmărire cuprinsă între 9,4 și 121 de luni.
Mortalitatea asociată regimului (MAR) și *mortalitatea asociată transplantului (MAT)*: Au fost raportate valori MAR cuprinse între 0% și 2,5%. Valorile MAT s-au situat între 0% și 30%, confirmând siguranța tratamentului de pregătire incluzând tiotepa pentru HPCT cu celule alogene la adolescenți și copii cu afecțiuni hematologice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție
Tiotepa este absorbit în mod nesigur din tractul gastro-intestinal: instabilitatea în mediu acid nu permite administrarea orală a tiotepa.

Distribuție
Tiotepa este un compus înalt lipofil. În urma administrării intravenoase, concentrațiile plasmatice ale substanței active se încadrează într-un model bicompartimental cu o fază de distribuție rapidă. Volumul de distribuție al tiotepa este mare și a fost raportat într-un interval de 40,8 l/m^2 până la 75 l/m^2, indicând distribuția în apa totală din organism. Volumul aparent de distribuție al tiotepa pare să fie independent de doza administrată. Fracția nelegată de proteine din plasmă este de 70-90%; s-au raportat o legare nesemnificativă a tiotepa de gamaglobulină și o legare minimă de albumină (10-30%).

În urma administrării intravenoase, expunerea LCR la medicament este aproape echivalentă cu cea obținută în plasmă; raportul mediu al ASC în LCR față de plasmă pentru tiotepa este de 0,93. Concentrațiile LCR și plasmatice ale TEPA, primul metabolit activ raportat al tiotepa, depășesc concentrațiile compusului părinte.

Metabolizare
Tiotepa este supus unei metabolizări hepatice rapide și extensive, metaboliții putând fi detectați în urină în decurs de 1 oră de la perfuzie. Metaboliții sunt agenți alchilanți activi, dar rolul pe care îl au aceștia în activitatea antitumorală a tiotepa nu a fost încă elucidat. Tiotepa este supus unei desulfurări oxidative prin intermediul familiilor de izoenzime CYP2B și CYP3A ale citocromului P450 în metabolitul activ major TEPA (trietilenfosforamidă). Cantitatea totală excretată a tiotepa și a metaboliților săi identificați reprezintă 54-100% din activitatea alchilantă totală, indicând prezența altor metaboliți alchilanți. În timpul conversiei conjugaților de glutation (GSH) în conjugați de N-acetilcisteină, se formează conjugați de GSH, cisteinilglicină și cisteină. Acești metaboliți nu sunt întâlniți în urină și, în cazul în care se formează, se excretă probabil în bilă sau sub formă de metaboliți intermediari convertiți rapid în tiotepa-mercapturat.

Eliminare
Clearance-ul total al tiotepa s-a situat între 11,4 și 23,2 l/h/m^2. Timpul de înjumătățire prin eliminare a variat de la 1,5 la 4,1 ore. Metaboliții identificați, TEPA, monoclorotepa și tiotepa-mercapturat, se excretă în urină. Excreția urinară a tiotepa și TEPA este aproape încheiată după 6, respectiv, 8 ore. Recuperarea urinară medie a tiotepa și a metaboliților săi este de 0,5% pentru medicamentul nemodificat și monoclorotepa și de 11% pentru TEPA și tiotepa-mercapturat.

Liniaritate/Non-liniaritate
Nu există dovezi clare ale saturației mecanismelor de clearance metabolic la doze mari de tiotepa.

Grupe speciale de pacienți

Adolescenți și copii
Farmacocinetica tiotepa în doză mare la copii cu vârste între 2 și 12 ani nu pare să difere de cea raportată la copii tratați cu 75 mg/m^2 sau la adulți tratați cu doze similare.

Disfuncție renală
Efectele disfuncției renale asupra eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

Disfuncție hepatică
Efectele disfuncției hepatice asupra metabolizării și eliminării tiotepa nu au fost evaluate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii convenționale de toxicitate acută și după doze repetate.
S-a demonstrat că tiotepa este genotoxică *in vitro* și *in vivo* și cancerigenă la șoareci și șobolani.
S-a demonstrat că tiotepa afectează fertilitatea și interferează cu spermatogeneza la șoareci masculi și că afectează funcția ovariană la șoareci femele. Produsul a fost teratogen la șoareci și șobolani și fetoletal la iepuri. Aceste efecte au fost observate la doze mai mici decât cele utilizate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilități

Thiotepa Riemser este instabil în mediu acid.
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă: 18 luni

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă: 24 luni

După reconstituire
Stabilitatea chimică și fizică a produsului după reconstituire a fost demonstrată pentru 8 ore dacă se păstrează la 2 °C-8 °C.

După diluare
Stabilitatea chimică și fizică a produsului după diluare a fost demonstrată pentru 24 de ore dacă se păstrează la 2 °C-8 °C și timp de 4 ore dacă se păstrează la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat după diluare. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, condițiile menționate mai sus dacă diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2 °C-8 °C).
A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Flacon din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic, conținând 15 mg tiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Flacon din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic, conținând 100 mg tiotepa.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea Thiotepa Riemser
Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizarea unei hote de siguranță cu flux laminar vertical.
Ca în cazul altor compuși citotoxici, trebuie luate măsuri de precauți în manipularea și prepararea soluțiilor de Thiotepa Riemser, pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență.

Reconstituire

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser trebuie reconstituit cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile.
Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, se extrag prin metode aseptice 1,5 ml de apă pentru preparate injectabile.

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser trebuie reconstituit cu 10 ml apă pentru preparate injectabile.
Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, se extrag prin metode aseptice 10 ml de apă pentru preparate injectabile.

Se injectează conținutul seringii în flacon prin dopul din cauciuc.
Se retrage seringa și acul și se omogenizează conținutul manual, prin răsturnări repetate.
Trebuie să se utilizeze doar soluții incolore, fără macroparticule. Soluțiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescență; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluții.

Diluare suplimentară în punga de perfuzie
Soluția reconstituită este hipotonă și trebuie diluată suplimentar înainte de administrare, cu 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) (1000 ml dacă doza depășește 500 mg) sau cu un volum adecvat de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația Thiotepa Riemser finală între 0,5 și 1 mg/ml.

Administrare
Perfuzia cu Thiotepa Riemser trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie eliminate.
Înainte de și după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).
Soluția perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 µm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluției.

Eliminare
Thiotepa Riemser este exclusiv pentru o singură utilizare.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.

ANEXA II

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține 15 mg tiotepa. În urma reconstituirii cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 10 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, a se utiliza în decurs de 8 ore, în cazul păstrării la frigider. După diluare, a se utiliza în decurs de 24 ore, în cazul păstrării la frigider.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1536/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat
tiotepa
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Citotoxic

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

15 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține 100 mg tiotepa. În urma reconstituirii cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 10 mg tiotepa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, a se utiliza în decurs de 8 ore, în cazul păstrării la frigider. După diluare, a se utiliza în decurs de 24 ore, în cazul păstrării la frigider.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1536/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat
tiotepa
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Citotoxic

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

tiotepa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Thiotepa Riemser și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Thiotepa Riemser
3. Cum să utilizați Thiotepa Riemser
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Thiotepa Riemser
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Thiotepa Riemser și pentru ce se utilizează

Thiotepa Riemser conține substanța activă tiotepa, care aparține unei grupe de medicamente numite agenți alchilanți.

Thiotepa Riemser se utilizează pentru a pregăti pacienții pentru transplantul de măduvă osoasă. Medicamentul acționează prin distrugerea celulelor din măduva osoasă. Aceasta permite transplantarea de noi celule de măduvă osoasă (celule precursoare hematopoietice), care, la rândul lor, permit organismului să producă celule sanguine sănătoase.
Thiotepa Riemser poate fi administrat la adulți, adolescenți şi copii.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Thiotepa Riemser

Nu utilizați Thiotepa Riemser
- dacă sunteți alergic la tiotepa,
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă,
- dacă alăptați,
- dacă vi se face un vaccin împotriva febrei galbene sau vaccinuri conținând virusuri vii atenuate sau bacterii.

Atenționări și precauții
Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:
- probleme hepatice sau renale,
- probleme cardiace sau pulmonare,
- convulsii/crize (epilepsie) sau aveți astfel de antecedente (dacă au fost tratate cu fenitoină sau fosfenitoină).

Deoarece Tepadina distruge celulele măduvei osoase ce produc celule sangvine, se vor efectua în mod regulat analize de sânge pe durata tratamentului pentru a verifica hemograma.

Va trebui să utilizați antiinfecțioase pentru prevenirea și tratarea infecțiilor.

Thiotepa Riemser poate provoca un alt tip de cancer în viitor. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest risc cu dumneavoastră.

Thiotepa Riemser împreună cu alte medicamente
Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea
Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă înainte de a vi se administra Thiotepa Riemser. Nu trebuie să utilizați Thiotepa Riemser în timpul sarcinii.

Atât femeile, cât și bărbații care utilizează Thiotepa Riemser trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului. Bărbații nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului și timp de un an după încetarea tratamentului.

Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în lapte, la om. Ca măsură de precauție, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Thiotepa Riemser.

Thiotepa Riemser poate afecta fertilitatea la bărbați și femei. Pacienții bărbați trebuie să solicite sfaturi pentru conservarea spermei înainte de inițierea terapiei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Există probabilitatea ca anumite reacții adverse la tiotepa, precum amețeală, cefalee și vedere încețoșată, să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă observați astfel de reacții adverse, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați Thiotepa Riemser

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcție de greutatea sau suprafața dumneavoastră corporală și de boala de care suferiți.

Cum se administrează Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser se administrează de un cadru medical calificat sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) după diluarea conținutului flaconului individual. Fiecare perfuzie va avea o durată de 2-4 ore.

Frecvența de administrare
Vi se vor administra perfuzii la fiecare 12 sau 24 de ore. Tratamentul poate avea o durată de până la 5 zile. Frecvența de administrare și durata tratamentului variază în funcție de boala dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Thiotepa Riemser poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse la terapia cu Thiotepa Riemser sau la procedura de transplantare pot include
- scăderea numărului de celule sanguine circulante (efectul prevăzut al medicamentului pentru a vă pregăti pentru infuzia de transplant)
- infecție
- tulburări hepatice incluzând blocarea unei vene hepatice
- grefa vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)
- complicații respiratorii

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate numărul de celule sanguine și valorile enzimelor hepatice pentru a detecta și trata aceste evenimente.

Alte reacții adverse la Thiotepa Riemser, care se pot produce cu anumite frecvențe, sunt prezentate astfel:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- predispoziție crescută la infecții
- status inflamator în întregul organism (sepsis)
- număr scăzut de globule albe, trombocite și globule roșii (anemie)
- celulele transplantate vă atacă organismul (boala grefă-contra-gazdă)
- amețeală, dureri de cap, vedere încețoșată
- tremur necontrolat al corpului (convulsie)
- senzație de furnicături, înțepături sau amorțeală (parestezie)
- pierdere parțială a capacității motorii
- stop cardiac
- greață, vărsături, diaree
- inflamare a mucoasei bucale (mucozită)
- iritare a stomacului, esofagului, intestinului
- inflamare a colonului
- anorexie, poftă de mâncare scăzută
- valoare crescută a glucozei în sânge
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, descuamare a pielii
- modificare a culorii pielii (a nu se confunda cu icterul – a se vedea mai jos)
- înroșire a pielii (eritem)
- cădere a părului
- dureri de spate și abdominale, durere
- dureri musculare și articulare
- activitate electrică anormală a inimii (aritmie)
- inflamare a țesutului pulmonar
- ficat mărit
- funcție modificată a organelor
- blocare a unei vene hepatice (BVO – boală venoasă ocluzivă)
- îngălbenire a pielii și ochilor (icter)
- tulburări de auz
- obstrucție limfatică
- tensiune arterială mare
- valori crescute ale enzimelor hepatice, renale și digestive
- valori anormale ale electroliților din sânge
- creștere în greutate
- febră, stare de slăbiciune generală, frisoane
- sângerare (hemoragie)
- sângerări nazale
- umflare generalizată, din cauza retenției de lichide (edem)
- durere sau inflamare la locul de injectare
- infecție oculară (conjunctivită)
- număr scăzut de celule spermatice
- sângerări vaginale
- absența ciclului menstrual (amenoree)
- pierderi de memorie
- întârziere a creșterii în greutate și înălțime
- disfuncție a vezicii urinare
- producție insuficientă de testosteron
- producție insuficientă de hormoni tiroidieni
- activitate defectuoasă a glandei pituitare
- stare de confuzie

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- anxietate, confuzie
- bombare anormală în exterior a uneia din arterele cerebrale (anevrism intracranian)
- valori crescute ale creatininei
- reacții alergice
- ocluzie a unui vas de sânge (embolie)
- tulburare a ritmului bătăilor inimii
- insuficiență cardiacă
- insuficiență cardiovasculară
- deficit de oxigen
- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)
- sângerări pulmonare
- stop respirator
- prezență a sângelui în urină (hematurie) și insuficiență renală moderată
- inflamare a vezicii urinare
- disconfort la urinare și scădere a cantității de urină eliminate (disurie și oligurie)
- creștere a cantității de substanțe care conțin azot în fluxul de sânge
- cataractă
- insuficiență hepatică
- hemoragie cerebrală
- tuse
- constipație și disconfort la nivelul stomacului
- obstrucție a intestinului
- perforație a stomacului
- modificări ale tonusului muscular
- lipsă evidentă de coordonare a mișcărilor musculare
- echimoze (vânătăi) cauzate de un număr scăzut de trombocite
- simptome de menopauză
- cancer (o nouă neoplazie primară, la persoane care au avut cancer)
- funcție cerebrală anormală
- infertilitate la bărbați și femei

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- inflamare și exfoliere a pielii (psoriazis eritrodermic)
- delir, nervozitate, halucinații, agitație
- ulcer gastro-intestinal
- inflamare a țesutului muscular al inimii (miocardită)
- stare anormală a inimii (cardiomiopatie)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- presiune crescută în arterele (vase de sânge) pulmonare (hipertensiune arterială pulmonară)
- deteriorare severă a pielii (de exemplu, leziuni severe, pustule etc.) care poate implica întreaga suprafață a corpului și care poate fi chiar letală
- vătămare a unei componente a creierului (așa-numita materie albă), care poate pune viața în pericol (leucoencefalopatie).

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Thiotepa Riemser

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2 °C-8 °C).
A nu se congela.

După reconstituire, produsul este stabil timp de 8 ore dacă se păstrează la 2 °C-8 °C.

După diluare, produsul este stabil timp de 24 de ore dacă se păstrează la 2 °C-8 °C și timp de 4 ore dacă se păstrează la 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
- Substanța activă este tiotepa. Un flacon conține 15 mg tiotepa. În urma reconstituirii, fiecare ml conține 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
- Substanța activă este tiotepa. Un flacon conține 100 mg tiotepa. În urma reconstituirii, fiecare ml conține 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

- Thiotepa Riemser nu conține alte componente.

Cum arată Thiotepa Riemser și conținutul ambalajului

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser este o pulbere cristalină albă disponibilă într-un flacon din sticlă conținând 15 mg tiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser este o pulbere cristalină albă disponibilă într-un flacon din sticlă conținând 100 mg tiotepa.

Fiecare cutie de carton conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Germania

Fabricantul
HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
tiotepa

Citiți acest ghid înainte de prepararea și administrarea Thiotepa Riemser.

1. PREZENTARE

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser este disponibil sub formă de 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser este disponibil sub formă de 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Thiotepa Riemser trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.

2. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ȘI ALTE INSTRUCȚIUNI DE MANIPULARE

Informații generale
Trebuie avute în vedere proceduri pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer impun respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizarea unei hote de siguranță cu flux laminar vertical.
Ca în cazul altor compuși citotoxici, trebuie dat dovadă de prudență în manipularea și prepararea soluțiilor de Thiotepa Riemser pentru a evita contactul accidental cu pielea sau mucoasele. Se pot produce reacții topice asociate cu expunerea accidentală la tiotepa. De fapt, se recomandă utilizarea de mănuși la prepararea soluției perfuzabile. Dacă soluția de tiotepa intră accidental în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată a pielii cu săpun și apă din abundență. Dacă tiotepa intră accidental în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență.

Calcularea dozei de Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser se administrează în doze diferite, în asociere cu alte medicamente chimioterapice la pacienți înainte de transplantul convențional de celule precursoare hematopoietice (HPCT) pentru afecțiuni hematologice sau tumori solide.
Dozele de Thiotepa Riemser sunt raportate, la pacienți adulți, adolescenți și copii, în funcție de tipul de HPCT (cu celule autologe sau alogene) și de afecțiune.

Doze la adulți

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m^2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m^2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOM

Doza recomandată variază de la 125 mg/m^2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 300 mg/m^2/zi (8,10 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

LIMFOMUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Doza recomandată este de 185 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

MIELOM MULTIPLU

Doza recomandată variază de la 150 mg/m^2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 120 mg/m^2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 2 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER MAMAR

Doza recomandată variază de la 120 mg/m^2/zi (3,24 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 3 și 5 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI SNC

Doza recomandată variază de la 125 mg/m^2/zi (3,38 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 3 și 4 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

CANCER OVARIAN

Doza recomandată este de 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată în 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TUMORI CU CELULE SEXUALE

Doza recomandată variază de la 150 mg/m^2/zi (4,05 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (6,76 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 185 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m^2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT alogenic cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
LIMFOM
Doza recomandată în cazul limfomului este de 370 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
MIELOM MULTIPLU
Doza recomandată este de 185 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 185 mg/m^2 (5 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
LEUCEMIE
Doza recomandată variază de la 185 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) la 481 mg/m^2/zi (13 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 555 mg/m^2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
TALASEMIE
Doza recomandată este de 370 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 370 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Doze la adolescenți și copii

HPCT CU CELULE AUTOLOGE

Tumori solide

Doza recomandată în cazul tumorilor solide variază de la 150 mg/m^2/zi (6 mg/kg/zi) la 350 mg/m^2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată între 2 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
TUMORI SNC
Doza recomandată variază de la 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) la 350 mg/m^2/zi (14 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule autologe în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

HPCT CU CELULE ALOGENE:

Afecțiuni hematologice

Doza recomandată în afecțiunile hematologice variază de la 125 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată într-una sau două perfuzii zilnice, administrate între 1 și 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene în funcție de asocierea cu alte medicamente chimioterapice, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
LEUCEMIE
Doza recomandată este de 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

TALASEMIE
Doza recomandată variază de la 200 mg/m^2/zi (8 mg/kg/zi) la 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
CITOPENIE REFRACTARĂ
Doza recomandată este de 125 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 3 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 375 mg/m^2 (15 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
AFECȚIUNI GENETICE
Doza recomandată este de 125 mg/m^2/zi (5 mg/kg/zi) sub formă de perfuzie zilnică unică, administrată 2 zile consecutiv înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.
ANEMIE DREPANOCITARĂ
Doza recomandată este de 250 mg/m^2/zi (10 mg/kg/zi) divizată în două perfuzii zilnice, administrate înainte de HPCT cu celule alogene, fără a depăși doza cumulativă maximă totală de 250 mg/m^2 (10 mg/kg), pe durata întregului tratament de pregătire.

Reconstituire

Thiotepa Riemser 15 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser trebuie reconstituit cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile.
Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageți prin metode aseptice 1,5 ml de apă pentru preparate injectabile.

Thiotepa Riemser 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Thiotepa Riemser trebuie reconstituit cu 10 ml apă pentru preparate injectabile.
Utilizând o seringă prevăzută cu un ac, extrageți prin metode aseptice 10 ml de apă pentru preparate injectabile.

Injectați conținutul seringii în flacon prin dopul de cauciuc.
Retrageți seringa și acul și omogenizați conținutul, manual, prin răsturnări repetate.
Trebuie să se utilizeze doar soluții incolore, fără macroparticule. Soluțiile reconstituite pot prezenta ocazional opalescență; cu toate acestea, se pot utiliza astfel de soluții.

Diluare suplimentară în punga de perfuzie
Soluția reconstituită este hipotonă și trebuie diluată și mai mult înainte de administrare, cu 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) (1 000 ml dacă doza depășește 500 mg) sau cu un volum adecvat de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține concentrația Thiotepa Riemser finală între 0,5 și 1 mg/ml

Administrare
Perfuzia cu Thiotepa Riemser trebuie verificată vizual pentru a detecta eventuale macroparticule înainte de administrare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie eliminate.

Soluția perfuzabilă trebuie să fie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 µm. Filtrarea nu modifică eficacitatea soluției.

Thiotepa Riemser trebuie să se administreze prin metode aseptice sub formă de perfuzie cu durata de 2-4 ore la temperatura camerei (aproximativ 25 °C) și în condiții normale de iluminat.
Înainte și după fiecare perfuzie, linia de cateter permanentă trebuie spălată cu aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Eliminare
Thiotepa Riemser este exclusiv de unică folosință.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.