PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 15 mg tiotepy.
Po rekonštitúcii s 1,5 ml vody na injekcie obsahuje každý ml roztoku 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 100 mg tiotepy.
Po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekcie obsahuje každý ml roztoku 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Thiotepa Riemser je v kombinácii s ďalšími chemoterapeutickými liekmi indikovaná:

- s ožarovaním celého tela (*total body irradiation,* TBI) alebo bez neho ako prípravná liečba pred alogénnou alebo autológnou transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek (*haematopoietic progenitor cell transplantation,* HPCT) pri hematologických ochoreniach u dospelých a pediatrických pacientov;
- keď vysokodávková chemoterapia s podporou HPCT je vhodná na liečbu solídnych nádorov u dospelých a pediatrických pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Thiotepa Riemser sa musí podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s prípravnou liečbou pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek.

Dávkovanie

Thiotepa Riemser sa podáva pred HPCT v rôznych dávkach v kombinácii s ďalšími chemoterapeutickými liekmi u pacientov s hematologickými ochoreniami alebo so solídnymi nádormi.

Dávkovanie lieku Thiotepa Riemser u dospelých a pediatrických pacientov je zhrnuté podľa typu HPCT (autológna alebo alogénna) a ochorenia.

Dospelí

AUTOLÓGNA HPCT

Hematologické ochorenia

Odporúčaná dávka pri hematologických ochoreniach je v rozsahu od 125 mg/m^2/deň (3,38 mg/kg/deň) do 300 mg/m^2/deň (8,10 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 až 4 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
LYMFÓM
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 125 mg/m^2/deň (3,38 mg/kg/deň) do 300 mg/m^2/deň (8,10 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 až 4 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
LYMFÓM CENTRÁLNEJ NERVOVEJ SÚSTAVY (CNS)
Odporúčaná dávka je 185 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 370 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
MNOHOPOČETNÝ MYELÓM
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 150 mg/m^2/deň (4,05 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

Solídne nádory

Odporúčaná dávka pri solídnych nádoroch je v rozsahu od 120 mg/m^2/deň (3,24 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 2 až 5 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
KARCINÓM PRSNÍKA
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 120 mg/m^2/deň (3,24 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 až 5 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
NÁDORY CNS
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 125 mg/m^2/deň (3,38 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 3 až 4 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
OVARIÁLNY KARCINÓM
Odporúčaná dávka je 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
NÁDORY ZÁRODOČNÝCH BUNIEK
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 150 mg/m^2/deň (4,05 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

ALOGÉNNA HPCT

Hematologické ochorenia

Odporúčaná dávka pri hematologických ochoreniach je v rozsahu od 185 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) do 481 mg/m^2/deň (13 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 1 až 3 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 555 mg/m^2 (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
LYMFÓM
Odporúčaná dávka pri lymfóme je 370 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 370 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
MNOHOPOČETNÝ MYELÓM
Odporúčaná dávka je 185 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 185 mg/m^2 (5 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
LEUKÉMIA
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 185 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) do 481 mg/m^2/deň (13 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 1 až 2 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 555 mg/m^2 (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
TALASÉMIA
Odporúčaná dávka je 370 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 370 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

Pediatrická populácia

AUTOLÓGNA HPCT

Solídne nádory

Odporúčaná dávka pri solídnych nádoroch je v rozsahu od 150 mg/m^2/deň (6 mg/kg/deň) do 350 mg/m^2/deň (14 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 až 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
NÁDORY CNS
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) do 350 mg/m^2/deň (14 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

ALOGÉNNA HPCT

Hematologické ochorenia

Odporúčaná dávka pri hematologických ochoreniach je v rozsahu od 125 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 1 až 3 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 375 mg/m^2 (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

LEUKÉMIA
Odporúčaná dávka je 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
TALASÉMIA
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 200 mg/m^2/deň (8 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
REFRAKTÉRNA CYTOPÉNIA
Odporúčaná dávka je 125 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 375 mg/m^2 (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
GENETICKÉ OCHORENIA
Odporúčaná dávka je 125 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
KOSÁČIKOVITÁ ANÉMIA
Odporúčaná dávka je 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže tiotepa a jej metabolity sa slabo vylučujú močom, u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou insuficienciou obličiek sa neodporúča úprava dávky. Odporúča sa však opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene
Tiotepa sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže tiotepa sa metabolizuje najmä v pečeni, pri použití tiotepy u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie pečene, najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, je potrebná opatrnosť. Pri prechodných zmenách pečeňových parametrov sa neodporúča úprava dávky (pozri časť 4.4).

Starší pacienti
Podávanie tiotepy sa u starších pacientov špecificky neskúmalo. V klinických štúdiách však časť pacientov starších ako 65 rokov dostávala rovnakú kumulatívnu dávku ako iní pacienti. Úprava dávky sa nepovažovala za potrebnú.

Spôsob podávania
Thiotepa Riemser je určená na intravenózne použitie. Musí ju podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník ako 2 až 4-hodinovú intravenóznu infúziu cez centrálny venózny katéter.

Každá 15 mg injekčná liekovka s tiotepou sa musí rekonštituovať s 1,5 ml sterilnej vody na injekcie.

Každá 100 mg injekčná liekovka s tiotepou sa musí rekonštituovať s 10 ml sterilnej vody na injekcie.

Celkový objem rekonštituovaného obsahu liekoviek, ktorý sa má podať, sa musí pred podaním ďalej zriediť v 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (1 000 ml, ak je dávka vyššia ako 500 mg). Ak je dávka u pediatrických pacientov nižšia ako 250 mg, možno použiť primeraný objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahla konečná koncentrácia lieku Thiotepa Riemser v rozsahu 0,5 až 1 mg/ml. Pokyny na rekonštitúciu a ďalšie riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku
Môžu sa vyskytnúť lokálne reakcie spojené s náhodnou expozíciou tiotepe. Pri príprave infúzneho roztoku sa preto odporúča používať rukavice. Ak dôjde k náhodnému kontaktu roztoku tiotepy

s kožou, koža sa musí ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak dôjde k náhodnému kontaktu tiotepy so sliznicami, sliznice sa musia dôkladne opláchnuť vodou (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo.
Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).
Súbežné použitie s očkovacou látkou proti žltej zimnici a s očkovacími látkami obsahujúcimi živé vírusy a baktérie (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dôsledkom liečby tiotepou v odporúčanej dávke a režime je silná myelosupresia vyskytujúca sa u všetkých pacientov. Môže dôjsť k závažnej granulocytopénii, trombocytopénii, anémii alebo akejkoľvek ich kombinácii. Počas liečby a až do dosiahnutia zotavenia je potrebné často kontrolovať úplný krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a počtu krvných doštičiek. Podpora vo forme krvných doštičiek a červených krviniek, rovnako ako aj použitie rastových faktorov, ako je faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF), sa majú použiť podľa lekárskej indikácie. Počas liečby tiotepou a najmenej 30 dní po transplantácii sa odporúča denne kontrolovať počet bielych krviniek a krvných doštičiek.

Počas obdobia neutropénie je na prevenciu a liečbu infekcií potrebné zvážiť profylaktické alebo empirické použitie antiinfektív (bakteriálnych, fungálnych a vírusových).

Tiotepa sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže tiotepa sa metabolizuje najmä v pečeni, pri použití tiotepy u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie pečene, najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, je potrebná opatrnosť. Pri liečbe takýchto pacientov sa po transplantácii odporúča pravidelne sledovať hladiny transaminázy, alkalickej fosfatázy a bilirubínu v sére na včasné zistenie hepatotoxicity.

Pacienti, ktorí podstúpili predchádzajúcu rádioterapiu, najmenej tri cykly chemoterapie alebo predchádzajúcu transplantáciu progenitorových buniek, môžu mať zvýšené riziko venookluzívneho ochorenia pečene (pozri časť 4.8).

Opatrnosť je nevyhnutná u pacientov so srdcovými ochoreniami v anamnéze a u pacientov dostávajúcich tiotepu sa musí pravidelne sledovať funkcia srdca.

Opatrnosť je nevyhnutná u pacientov s ochoreniami obličiek v anamnéze a počas liečby tiotepou sa má zvážiť pravidelné sledovanie funkcie obličiek.

Tiotepa môže vyvolať pľúcnu toxicitu, ktorá môže prispievať k účinkom iných cytotoxických liekov (busulfan, fludarabín a cyklofosfamid) (pozri časť 4.8).

Predchádzajúce ožarovanie mozgu alebo kraniospinálne ožarovanie môže prispieť k závažným toxickým reakciám (napr. encefalopatia).

Pacientovi je potrebné vysvetliť zvýšené riziko sekundárnych malignít spojených s tiotepou, známym karcinogénom pre človeka.

Neodporúča sa súbežné použitie s očkovacími látkami obsahujúcimi živé oslabené mikroorganizmy (okrem očkovacích látok proti žltej zimnici), s fenytoínom a fosfenytoínom (pozri časť 4.5).

Tiotepa sa nesmie podávať súbežne s cyklofosfamidom, keď sa v rovnakej prípravnej liečbe používajú obidva lieky. Liek Thiotepa Riemser sa musí podávať po ukončení ktorejkoľvek infúzie cyklofosfamidu (pozri časť 4.5).

Počas súbežného používania tiotepy a inhibítorov CYP2B6 alebo CYP3A4 sa pacienti musia pozorne klinicky sledovať (pozri časť 4.5).

Tiotepa môže poškodiť plodnosť mužov alebo žien podobne, ako väčšina alkylačných látok. Pacienti mužského pohlavia si pred začatím liečby majú nechať zmraziť spermie a počas liečby a rok po ukončení liečby nemajú splodiť dieťa (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické interakcie s tiotepou
Pacientovi dostávajúcemu imunosupresívny chemoterapeutický liek sa nesmú podávať očkovacie látky obsahujúce živé vírusy a baktérie a medzi ukončením liečby a očkovaním musia uplynúť najmenej tri mesiace.

Zdá sa, že tiotepa sa metabolizuje prostredníctvom CYP2B6 a CYP3A4. Súbežné podávanie s inhibítormi CYP2B6 (napríklad klopidogrel a tiklopidín) alebo CYP3A4 (napríklad azolové antimykotiká, makrolidy ako sú erytromycín, klaritromycín, telitromycín a inhibítory proteázy) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie tiotepy a potenciálne znížiť koncentrácie aktívneho metabolitu TEPA. Súbežné podávanie induktorov cytochrómu P450 (ako sú rifampicín, karbamazepín, fenobarbital) môže zvýšiť metabolizmus tiotepy, čo vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám aktívneho metabolitu. Pacienti musia byť preto počas súbežného používania tiotepy a týchto liekov pozorne klinicky sledovaní.

Tiotepa je slabý inhibítor CYP2B6, a preto môže potenciálne zvyšovať plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných prostredníctvom CYP2B6, ako sú ifosfamid, tamoxifén, bupropión, efavirenz a cyklofosfamid. CYP2B6 katalyzuje metabolickú premenu cyklofosfamidu na jeho aktívnu formu 4-hydroxycyklofosfamid (4-OHCP) a súbežné podávanie tiotepy preto môže viesť k zníženým koncentráciám aktívneho 4-OHCP. Počas súbežného používania tiotepy a týchto liekov je preto potrebné klinické sledovanie.

Súbežné použitie je kontraindikované
Očkovacia látka proti žltej zimnici: riziko fatálneho generalizovaného ochorenia vyvolaného očkovaním.

Vo všeobecnosti sa pacientovi dostávajúcemu imunosupresívny chemoterapeutický liek nesmú podávať očkovacie látky obsahujúce živé vírusy a baktérie a medzi ukončením liečby a očkovaním musia uplynúť najmenej tri mesiace.

Súbežné použitie sa neodporúča
Očkovacie látky obsahujúce živé oslabené mikroorganizmy (s výnimkou žltej zimnice): riziko systémového, možno fatálneho ochorenia. Toto riziko je zvýšené u jedincov, ktorí už majú zníženú imunitu v dôsledku základného ochorenia.

Ak je to možné, má sa namiesto nich použiť očkovacia látka obsahujúca inaktivované vírusy (poliomyelitída).

Fenytoín: riziko exacerbácie konvulzií zapríčinené zníženou absorpciou fenytoínu v tráviacom trakte v dôsledku cytotoxického lieku alebo riziko zvýšenia toxicity a straty účinnosti cytotoxického lieku zapríčinené zvýšeným metabolizmom v pečeni v dôsledku fenytoínu.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť
Cyklosporín, takrolimus: nadmerná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.

Alkylačné chemoterapeutické látky, vrátane tiotepy, inhibujú plazmatickú pseudocholínesterázu o 35 % až 70 %. Účinok sukcinylcholínu sa môže predĺžiť o 5 až 15 minút.

Tiotepa sa nesmie podávať súbežne s cyklofosfamidom, keď sa v rovnakej prípravnej liečbe používajú obidva lieky. Liek Thiotepa Riemser sa musí podávať po ukončení ktorejkoľvek infúzie cyklofosfamidu.

Súbežné použitie tiotepy a iných myelosupresívnych alebo myelotoxických liečiv (t.j. cyklofosfamid, melfalan, busulfán, fludarabín, treosulfán) môže zvýšiť riziko hematologických nežiaducich reakcií v dôsledku prekrývajúcich sa profilov toxicity týchto liekov.

Interakcia spoločná pre všetky cytotoxické lieky
V dôsledku zvýšeného rizika trombózy v prípade malignity je použitie antikoagulačnej liečby časté. Vysoká intraindividuálna variabilita stavu koagulácie počas malignity a potenciálna interakcia medzi perorálnymi antikoagulanciami a protirakovinovou chemoterapiou vyžaduje – ak sa rozhodne o liečbe pacienta perorálnymi antikoagulanciami – zvýšenie frekvencie sledovania INR (medzinárodný normalizovaný pomer).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien
Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a pred začatím liečby si musia urobiť test gravidity. Pacienti mužského pohlavia počas liečby a rok po jej ukončení nemajú splodiť dieťa (pozri časť 5.3).

Gravidita
Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tiotepy počas gravidity. V predklinických štúdiách sa zistilo, že tiotepa, ako väčšina alkylačných látok, spôsobuje embryonálno-fetálnu letalitu a teratogenitu (pozri časť 5.3). Tiotepa je preto kontraindikovaná počas gravidity.

Dojčenie
Nie je známe, či sa tiotepa vylučuje do ľudského mlieka. Počas liečby tiotepou je dojčenie kontraindikované v dôsledku jej farmakologických vlastností a jej potenciálnej toxicity pre novorodencov/dojčatá.

Fertilita
Tiotepa môže poškodiť plodnosť mužov a žien podobne, ako väčšina alkylačných látok.
Pacienti mužského pohlavia si pred začatím liečby majú nechať zmraziť spermie (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Thiotepa Riemser má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je pravdepodobné, že určité nežiaduce reakcie na tiotepu, ako sú závraty, bolesť hlavy a rozmazané videnie by mohli ovplyvniť tieto funkcie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť tiotepy sa skúmala prostredníctvom prieskumu nežiaducich udalostí uvedených v publikovaných údajoch z klinických štúdií. V týchto štúdiách dostávalo tiotepu celkovo 6 588 dospelých pacientov a 902 pediatrických pacientov ako prípravnú liečbu pred HPCT.

Závažné toxicity postihujúce hematologický, hepatálny a respiračný systém sa považovali za očakávané dôsledky prípravného režimu a procesu transplantácie. Patrí k nim infekcia a reakcia štep verzus hostiteľ (*graft-versus host disease*, GvHD), ktoré boli hlavnou príčinou morbidity a mortality, najmä v prípade alogénnej HPCT, hoci s nimi priamo nesúviseli.
Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas rôznych prípravných liečob zahŕňajúcich tiotepu sú: infekcie, cytopénia, akútna GvHD a chronická GvHD, poruchy gastrointestinálneho traktu, hemoragická cystitída a zápal slizníc.

Leukoencefalopatia
U dospelých a pediatrických pacientov s viacnásobnou predchádzajúcou chemoterapiou, vrátane liečby metotrexátom a rádioterapie, sa po liečbe tiotepou pozorovali prípady leukoencefalopatie. Niektoré prípady boli fatálne.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Dospelí

Nežiaduce reakcie, ktoré sa považovali aspoň za potenciálne súvisiace s prípravnou liečbou zahŕňajúcou tiotepu, hlásené u dospelých pacientov ako viac než izolovaný prípad, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Neznáme**
Infekcie a nákazy	zvýšená náchylnosť na infekcie sepsa		syndróm toxického šoku	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		sekundárna malignita súvisiaca s liečbou		
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukopénia trombocytopénia febrilná neutropénia anémia pancytopénia granulocytopénia			
Poruchy imunitného systému	akútna reakcia štep verzus hostiteľ chronická reakcia štep verzus hostiteľ	precitlivenosť		
Poruchy endokrinného systému		hypopituitarizmus		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia znížená chuť do jedla hyperglykémia			
Psychické poruchy	stav zmätenosti zmeny mentálneho stavu	úzkosť	delírium nervozita halucinácie agitácia	
Poruchy nervového systému	závraty bolesť hlavy rozmazané videnie encefalopatia konvulzie parestézia	intrakraniálna aneuryzma extrapyramídová porucha kognitívna porucha cerebrálna hemorágia		leukoencefalopatia
Poruchy oka	konjunktivitída	katarakta		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	porucha sluchu ototoxicita tinitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	arytmia	tachykardia zlyhávanie srdca	kardiomyopatia myokarditída	
Poruchy ciev	lymfedém hypertenzia	hemorágia embólia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	syndróm idiopatickej pneumónie epistaxa	pľúcny edém kašeľ pneumonitída	hypoxia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea stomatitída ezofagititída vracanie hnačka dyspepsia bolesť brucha enteritída kolitída	zápcha gastrointestinálna perforácia ileus	gastrointestinálny vred	
Poruchy pečene a žlčových ciest	venookluzívne ochorenie pečene hepatomegália žltačka			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka pruritus alopécia	erytém	porucha pigmentácie erytrodermická psoriáza	ťažké kožné toxické reakcie vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta myalgia artralgia			
Poruchy obličiek a močových ciest	hemoragická cystitída	dyzúria oligúria zlyhávanie obličiek cystitída hematúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	azoospermia amenorea vaginálna hemorágia	menopauzálne príznaky ženská neplodnosť mužská neplodnosť		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia asténia zimnica generalizovaný edém zápal v mieste podania injekcie bolesť v mieste podania injekcie zápal sliznice	multiorgánové zlyhanie bolesť		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	prírastok hmotnosti zvýšenie bilirubínu v krvi zvýšenie transamináz zvýšenie amylázy v krvi	zvýšenie kreatinínu v krvi zvýšenie močoviny v krvi zvýšenie gamaglutamyl-transferázy zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi zvýšenie aspartátamino-transferázy		

Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie, ktoré sa považovali aspoň za potenciálne súvisiace s prípravnou liečbou zahŕňajúcou tiotepu, hlásené u pediatrických pacientov ako viac než izolovaný prípad, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	zvýšená náchylnosť na infekcie sepsa	trombocytopenická purpura	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		sekundárna malignita súvisiaca s liečbou	
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia febrilná neutropénia anémia pancytopénia granulocytopénia		
Poruchy imunitného systému	akútna reakcia štep verzus hostiteľ chronická reakcia štep verzus hostiteľ		
Poruchy endokrinného systému	hypopituitarizmus hypogonadizmus hypotyreóza		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia hyperglykémia		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Psychické poruchy	zmeny duševného stavu	Mentálna porucha v dôsledku celkového zdravotného stavu	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy encefalopatia konvulzie cerebrálna hemorágia poruchy pamäte paréza	ataxia	leukoencefalopatia
Poruchy ucha a labyrintu	porucha sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zastavenie srdca	kardiovaskulárna insuficiencia zlyhávanie srdca	
Poruchy ciev	hemorágia	hypertenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	pneumonitída	syndróm idiopatickej pneumónie pľúcna hemorágia pľúcny edém epistaxa hypoxia zastavenie dýchania	pľúcna artériová hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea stomatitída vracanie hnačka bolesť brucha	enteritída intestinálna obštrukcia	
Poruchy pečene a žlčových ciest	venookluzívne ochorenie pečene	zlyhávanie pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka erytém deskvamácia porucha pigmentácie		ťažké kožné toxické reakcie vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	spomalenie rastu		
Poruchy obličiek a močových ciest	poruchy močového mechúra	zlyhávanie obličiek hemoragická cystitída	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia zápal sliznice bolesť multiorgánové zlyhanie		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie bilirubínu v krvi zvýšenie transamináz zvýšenie kreatinínu v krvi zvýšenie aspartátaminotransferázy zvýšenie alanínaminotransferázy	zvýšenie močoviny v krvi abnormálna hladina elektrolytov v krvi zvýšenie pomeru protrombínového času	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním tiotepou. Najvýznamnejšími nežiaducimi reakciami očakávanými v prípade predávkovania sú myeloablácia a pancytopénia.
Neexistuje žiadne známe antidotum pre predávkovanie tiotepou.

Vyžaduje sa pozorné sledovanie hematologického stavu a prijatie ráznych podporných opatrení podľa lekárskej indikácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, alkylačné látky, ATC kód: L01AC01

Mechanizmus účinku
Tiotepa je polyfunkčný cytotoxický liek, chemicky a farmakologicky podobný dusíkatému yperitu. Predpokladá sa, že rádiomimetický účinok tiotepy spočíva v uvoľnení etylénimínových radikálov, ktoré podobne, ako v prípade liečby ožarovaním, narušujú väzby DNA, napr. alkyláciou guanínu v pozícii N-7, čím sa naruší väzba medzi purínovou bázou a cukrom a uvoľní sa alkylovaný guanín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
Prípravná liečba musí zabezpečiť cytoredukciu a v ideálnom prípade elimináciu ochorenia. Ablácia kostnej drene predstavuje toxicitu obmedzujúcu dávku tiotepy, čo umožňuje významnú eskaláciu dávky pri infúzii autológnej HPCT. Pri alogénnej HPCT musí byť prípravná liečba dostatočne imunosupresívna a myeloablatívna, aby sa prekonalo odmietnutie štepu hostiteľom. Tiotepa v dôsledku svojej silnej myeloablatívnej charakteristiky zvyšuje imunosupresiu a myeloabláciu u príjemcu, čím sa posilňuje prijatie štepu; tým sa vykompenzuje strata účinkov GvL spojených s GvHD. Tiotepa ako alkylačná látka spôsobuje najsilnejšiu inhibíciu rastu nádorových buniek *in vitro* pri najmenšom zvýšení koncentrácie lieku. Tiotepa sa v dôsledku neprítomnosti extramedulárnej toxicity aj napriek eskalácii dávky na vyššie ako myelotoxické dávky, používa desaťročia v kombinácii s ďalšími chemoterapeutickými liekmi pred autológnou a alogénnou HPCT.
Zhrnutie výsledkov publikovaných klinických štúdií podporujúcich účinnosť tiotepy:

AUTOLÓGNA HPCT
Hematologické ochorenia
Prijatie štepu: Dokázalo sa, že prípravné liečby zahŕňajúce tiotepu sú myeloablatívne.
Prežívanie bez ochorenia (Disease free survival, DFS): Po piatich rokoch bol hlásený odhad 43 %, čo potvrdzuje, že prípravné liečby obsahujúce tiotepu nasledované autológnou HPCT sú účinnou terapeutickou stratégiou na liečbu pacientov s hematologickými ochoreniami.
Relaps: V prípade každej prípravnej liečby obsahujúcej tiotepu bola po viac ako 1 roku hlásená miera relapsu 60 % alebo nižšia, ktorú lekári považujú za prahovú hodnotu na dokázanie účinnosti. V prípade niektorých hodnotených prípravných liečob bola aj po 5 rokoch hlásená miera relapsu nižšia ako 60 %.
Celkové prežívanie (Overall survival, OS): OS bolo v rozsahu od 29 % do 87 % a sledovanie bolo v rozsahu od 22 až do 63 mesiacov.
Mortalita spojená s režimom (Regimen related mortality, RRM) a mortalita spojená s transplantáciou (Transplant related mortality, TRM) : Hlásené hodnoty RRM boli v rozsahu od 2,5 % do 29 %. Hodnoty TRM po 1 roku boli v rozsahu od 0 % do 21 %, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri autológnej HPCT u dospelých pacientov s hematologickými ochoreniami.

Solídne nádory
Prijatie štepu: Dokázalo sa, že prípravné liečby zahŕňajúce tiotepu sú myeloablatívne.
Prežívanie bez ochorenia (DFS): Hlásené percentá s dobou sledovania viac ako 1 rok potvrdzujú, že prípravné liečby obsahujúce tiotepu nasledované autológnou HPCT sú účinnou voľbou pre liečbu pacientov so solídnymi nádormi.
Relaps: V prípade každej prípravnej liečby obsahujúcej tiotepu bola po viac ako 1 roku hlásená miera relapsu nižšia ako 60 %, ktorú lekári považujú za prahovú hodnotu na dokázanie účinnosti.
V niektorých prípadoch bola hlásená miera relapsu po 5 rokoch 35 % a po 6 rokoch 45 %.
Celkové prežívanie (OS): OS bolo v rozsahu od 30 % do 87 % a sledovanie bolo v rozsahu od 11,7 až do 87 mesiacov.
Mortalita spojená s režimom (RRM) a mortalita spojená s transplantáciou (TRM): Hlásené hodnoty RRM boli v rozsahu od 0 % do 2 %. Hodnoty TRM boli v rozsahu od 0 % do 7,4 %, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri autológnej HPCT u dospelých pacientov so solídnymi nádormi.

ALOGÉNNA HPCT
Hematologické ochorenia
Prijatie štepu: Prijatie štepu sa dosiahlo (92 % - 100 %) v prípade každej hlásenej prípravnej liečby a pozorovalo sa v očakávanom čase. Preto je možné dospieť k záveru, že prípravné liečby zahŕňajúce tiotepu sú myeloablatívne.
GvHD (reakcia štep verzus hostiteľ): Pri všetkých hodnotených prípravných liečbach sa potvrdil nízky výskyt akútnej GvHD stupňa III - IV (od 4 % do 24 %).
Prežívanie bez ochorenia (DFS): Hlásené percentá s dobou sledovania viac ako 1 rok a až do 5 rokov potvrdzujú, že prípravné liečby obsahujúce tiotepu nasledované alogénnou HPCT sú účinnou voľbou pre liečbu pacientov s hematologickými ochoreniami.
Relaps: V prípade každej prípravnej liečby obsahujúcej tiotepu bola po viac ako 1 roku hlásená miera relapsu nižšia ako 40 % (ktorú lekári považujú za prahovú hodnotu na dokázanie účinnosti).
V niektorých prípadoch bola miera relapsu hlásená aj po 5 a 10 rokoch nižšia ako 40 %.
Celkové prežívanie (OS): OS bolo v rozsahu od 31% do 81% a sledovanie bolo v rozsahu od 7,3 až do 120 mesiacov.
Mortalita spojená s režimom (RRM) a mortalita spojená s transplantáciou (TRM): Boli hlásené nízke hodnoty, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri alogénnej HPCT u dospelých pacientov s hematologickými ochoreniami.

Pediatrická populácia

AUTOLÓGNA HPCT
Solídne nádory
Prijatie štepu: Dosiahlo sa pri všetkých hlásených prípravných režimoch zahŕňajúcich tiotepu.
Prežívanie bez ochorenia (DFS): V hlásených štúdiách pri sledovaní 36 až 57 mesiacov bolo DFS v rozsahu 46 % až 70 %. Vzhľadom na to, že všetci pacienti boli liečení na vysokorizikové solídne nádory, výsledky DFS potvrdzujú, že prípravné liečby obsahujúce tiotepu nasledované autológnou HPCT sú účinnou terapeutickou stratégiou na liečbu pediatrických pacientov so solídnymi nádormi.
Relaps: V prípade každého hláseného prípravného režimu obsahujúceho tiotepu bola miera relapsu po 12 až 57 mesiacoch v rozsahu od 33 % do 57 %. Vzhľadom na to, že všetci pacienti trpia solídnymi nádormi s návratom ochorenia alebo s nepriaznivou prognózou, tieto miery podporujú účinnosť prípravných režimov na báze tiotepy.
Celkové prežívanie (OS): OS bolo v rozsahu od 17 % do 84 % a sledovanie bolo v rozsahu od 12,3 až do 99,6 mesiacov.
Mortalita spojená s režimom (RRM) a mortalita spojená s transplantáciou (TRM): Hlásené hodnoty RRM boli v rozsahu od 0 % do 26,7 %. Hodnoty TRM boli v rozsahu od 0 % do 18 %, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri autológnej HPCT u pediatrických pacientov so solídnymi nádormi.

ALOGÉNNA HPCT
Hematologické ochorenia
Prijatie štepu: Dosiahlo sa pri všetkých hodnotených prípravných režimoch zahŕňajúcich tiotepu s mierou úspešnosti 96 % - 100 %. Hematologická regenerácia nastáva v očakávanom čase.
Prežívanie bez ochorenia (DFS): Hlásený percentuálny podiel pri sledovaní viac ako 1 rok bol 40 % - 75 %. Výsledky DFS potvrdzujú, že prípravná liečba obsahujúca tiotepu nasledovaná alogénnou HPCT je účinná terapeutická stratégia na liečbu pediatrických pacientov s hematologickými ochoreniami.
Relaps: V prípade každého hláseného prípravného režimu obsahujúceho tiotepu bola miera relapsu v rozsahu 15 % - 44 %. Tieto údaje podporujú účinnosť prípravných režimov na báze tiotepy pri všetkých hematologických ochoreniach.
Celkové prežívanie (OS): OS bolo v rozsahu od 50 % do 100 % a sledovanie bolo v rozsahu od 9,4 až do 121 mesiacov.
Mortalita spojená s režimom (RRM) a mortalita spojená s transplantáciou (TRM): Hlásené hodnoty RRM boli v rozsahu od 0 % do 2,5 %. Hodnoty TRM boli v rozsahu od 0 % do 30 %, čo potvrdzuje bezpečnosť prípravnej liečby zahŕňajúcej tiotepu pri alogénnej HPCT u pediatrických pacientov s hematologickými ochoreniami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Absorpcia tiotepy z gastrointestinálneho traktu je nespoľahlivá: nestabilita v kyslom prostredí bráni perorálnemu podávaniu tiotepy.

Distribúcia
Tiotepa je silno lipofilná zlúčenina. Plazmatické koncentrácie liečiva po intravenóznom podaní zodpovedajú dvojkompartmentovému modelu s rýchlou distribučnou fázou. Distribučný objem tiotepy je veľký a bolo hlásené, že je v rozsahu od 40,8 l/m^2 do 75 l/m^2, čo naznačuje distribúciu do celkových telesných tekutín. Zdá sa, že zdanlivý distribučný objem tiotepy nezávisí od podanej dávky. Frakcia nenaviazaná na plazmatické proteíny je 70 - 90 %; hlásila sa nevýznamná väzba tiotepy na gamaglobulín a minimálna väzba na albumín (10 - 30 %).
Po intravenóznom podaní je expozícia CSF lieku takmer ekvivalentná expozícii dosiahnutej v plazme; priemerný pomer AUC v CSF a plazme pre tiotepu je 0,93. CSF a plazmatické koncentrácie TEPA, prvého hláseného aktívneho metabolitu tiotepy, presahujú koncentrácie pôvodnej zlúčeniny.

Biotransformácia
Tiotepa podlieha rýchlemu a rozsiahlemu metabolizmu v pečeni a metabolity možno zachytiť v moči v priebehu 1 hodiny po infúzii. Metabolity sú aktívne alkylačné látky, ale úloha, ktorú zohrávajú v protinádorovom účinku tiotepy, ešte nie je objasnená. Tiotepa podlieha oxidatívnej desulfurácii prostredníctvom skupín izoenzýmov CYP2B a CYP3A cytochrómu P450, na hlavný a aktívny metabolit TEPA (trietylénfosforamid). Celkové vylúčené množstvo tiotepy a jej zistených metabolitov tvorí 54 - 100 % z celkovej alkylačnej aktivity, čo naznačuje prítomnosť iných alkylačných metabolitov. Počas premeny konjugátov GSH na konjugáty N-acetylcysteínu sa vytvára GSH, cysteinylglycín a cysteínové konjugáty. Tieto metabolity sa nenachádzajú v moči a ak sa vytvoria, pravdepodobne sa vylúčia žlčou alebo ako prechodné metabolity sa rýchlo zmenia na tiotepamerkapturát.

Eliminácia
Celkový klírens tiotepy bol v rozsahu od 11,4 do 23,2 l/h/m^2. Polčas eliminácie sa pohyboval od 1,5 do 4,1 hodín. Všetky zistené metabolity TEPA, monochlórtepa a tiotepamerkapturát, sa vylučujú močom. Vylúčenie tiotepy a TEPA močom je takmer úplné po 6 a po 8 hodinách, v uvedenom poradí. Z tiotepy a jej metabolitov sa v moči zachytí priemerne 0,5 % nezmeneného lieku a monochlórtepy a 11 % TEPA a tiotepamerkapturátu.

Linearita/nelinearita
Pri vysokých dávkach tiotepy neexistuje jasný dôkaz mechanizmov saturácie metabolického klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Nezdá sa, že farmakokinetika vysokých dávok tiotepy u detí vo veku od 2 do 12 rokov je odlišná oproti farmakokinetike hlásenej u detí dostávajúcich 75 mg/m^2 alebo dospelých dostávajúcich podobné dávky.

Porucha funkcie obličiek
Vplyv poruchy funkcie obličiek na elimináciu tiotepy sa nehodnotil.

Porucha funkcie pečene
Vplyv poruchy funkcie pečene na metabolizmus a elimináciu tiotepy sa nehodnotil.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne obvyklé štúdie akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní. Preukázalo sa, že tiotepa je genotoxická *in vitro* a *in vivo* a karcinogénna u myší a potkanov. Preukázalo sa, že tiotepa poškodzuje fertilitu a narúša spermatogenézu samcov myší a poškodzuje funkciu vaječníkov samíc myší. Tiotepa bola teratogénna u myší a potkanov a fetálnoletálna u králikov. Tieto účinky sa pozorovali v dávkach nižších, ako sú dávky, ktoré sa používajú u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Liek Thiotepa Riemser je nestabilný v kyslom roztoku.
Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok: 18 mesiacov

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok: 24 mesiacov

Po rekonštitúcii
Chemická a fyzikálna stabilita lieku počas používania po rekonštitúcii bola preukázaná počas 8 hodín, keď sa liek uchováva pri 2 °C - 8 °C.

Po zriedení
Chemická a fyzikálna stabilita lieku počas používania po zriedení bola preukázaná počas 24 hodín, keď sa liek uchováva pri 2 °C - 8 °C a počas 4 hodín, keď sa liek uchováva pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď po zriedení. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas uchovávania počas používania a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemali presiahnuť podmienky uvedené vyššie, keď riedenie prebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C - 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Injekčná liekovka z číreho skla typu I s brómbutylovou zátkou obsahujúca 15 mg tiotepy.

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Injekčná liekovka z číreho skla typu I s brómbutylovou zátkou obsahujúca 100 mg tiotepy.

Veľkosť balenia po 1 injekčnej liekovke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava lieku Thiotepa Riemser
Je potrebné vziať do úvahy postup na vhodné zaobchádzanie a likvidáciu protirakovinových liekov. Všetky úkony súvisiace s prenosom si vyžadujú prísne dodržiavanie aseptických techník, prednostne použitie digestora s vertikálnym laminárnym prúdením.
Podobne ako pri iných cytotoxických zlúčeninách, pri zaobchádzaní a príprave roztokov Thiotepa Riemser je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo náhodnému kontaktu s kožou alebo so sliznicami. Môžu sa vyskytnúť lokálne reakcie spojené s náhodnou expozíciou tiotepe. Pri príprave infúzneho roztoku sa preto odporúča používať rukavice. Ak dôjde k náhodnému kontaktu roztoku tiotepy s kožou, koža sa musí ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak dôjde k náhodnému kontaktu tiotepy so sliznicami, sliznice sa musia dôkladne opláchnuť vodou.

Rekonštitúcia

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Liek Thiotepa Riemser sa musí rekonštituovať s 1,5 ml sterilnej vody na injekcie.
Pomocou injekčnej striekačky s nasadenou ihlou asepticky odoberte 1,5 ml sterilnej vody na injekcie.

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Liek Thiotepa Riemser sa musí rekonštituovať s 10 ml sterilnej vody na injekcie.
Pomocou injekčnej striekačky s nasadenou ihlou asepticky odoberte 10 ml sterilnej vody na injekcie.

Obsah injekčnej striekačky vstreknite do injekčnej liekovky cez gumovú zátku.
Injekčnú striekačku s ihlou vytiahnite a ručne zamiešajte opakovaným prevracaním.
Použiť sa môžu len bezfarebné roztoky bez akýchkoľvek pevných častíc. Rekonštituované roztoky môžu občas opalizovať; takéto roztoky sa stále môžu podať.

Ďalšie riedenie v infúznom vaku
Rekonštituovaný roztok je hypotonický a pred podaním sa musí ďalej zriediť s 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (1 000 ml, ak je dávka vyššia ako 500 mg) alebo s primeraným objemom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahla konečná koncentrácia lieku Thiotepa Riemser v rozsahu 0,5 až 1 mg/ml.

Podávanie
Infúzny roztok lieku Thiotepa Riemser sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc. Roztoky obsahujúce precipitáty sa musia zlikvidovať.
Pred každou infúziou a po každej infúzii sa musí hadička permanentného katétra prepláchnuť približne 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
Infúzny roztok sa musí podávať pacientom pomocou infúznej súpravy obsahujúcej zaradený filter s veľkosťou pórov 0,2 µm. Filtrovanie nemení účinnosť roztoku.

Likvidácia
Liek Thiotepa Riemser je len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
tiotepa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 15 mg tiotepy. Po rekonštitúcii s 1,5 ml vody na injekcie obsahuje každý ml 10 mg tiotepy.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii použite do 8 hodín, keď sa liek uchováva v chladničke.
Po zriedení použite do 24 hodín, keď sa liek uchováva v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1536/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát
tiotepa
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Cytotoxické

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

15 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
tiotepa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg tiotepy. Po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekcie obsahuje každý ml 10 mg tiotepy.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii použite do 8 hodín, keď sa liek uchováva v chladničke.
Po zriedení použite do 24 hodín, keď sa liek uchováva v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1536/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát
tiotepa
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Cytotoxické

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

tiotepa

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Thiotepa Riemser a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Thiotepa Riemser
3. Ako používať liek Thiotepa Riemser
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Thiotepa Riemser
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Thiotepa Riemser a na čo sa používa

Thiotepa Riemser obsahuje liečivo tiotepu, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných alkylačné látky.

Thiotepa Riemser sa používa na prípravu pacientov na transplantáciu kostnej drene. Účinkuje tak, že ničí bunky kostnej drene. To umožní transplantáciu nových buniek kostnej drene (hematopoetické progenitorové bunky), ktorá následne umožní tvorbu zdravých krvných buniek v tele.
Thiotepa Riemser sa môže používať u dospelých, detí a dospievajúcich.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Thiotepa Riemser

Nepoužívajte liek Thiotepa Riemser
- ak ste alergický na tiotepu,
- ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná,
- ak dojčíte,
- ak podstupujete očkovanie proti žltej zimnici, očkovanie vakcínami obsahujúcimi živé vírusy alebo baktérie.

Upozornenia a opatrenia
Informujte svojho lekára, ak máte:
- problémy s pečeňou alebo s obličkami,
- problémy so srdcom alebo s pľúcami,
- záchvaty/kŕče (epilepsiu) alebo ak ste ich mali v minulosti (ak sa liečite fenytoínom alebo fosfenytoínom).

Keďže Thiotepa Riemser ničí bunky kostnej drene zodpovedné za tvorbu krvných buniek, počas liečby vám budú pravidelne robiť vyšetrenie krvi na kontrolu krvného obrazu.

Kvôli prevencii a liečbe infekcií vám podajú lieky proti infekcii.

Thiotepa Riemser môže v budúcnosti spôsobiť iný typ rakoviny. Váš lekár sa s vami porozpráva o tomto riziku.

Iné lieky a Thiotepa Riemser
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať liek Thiotepa Riemser. Thiotepa Riemser sa nesmie používať počas tehotenstva.

Ženy aj muži používajúci liek Thiotepa Riemser musia počas liečby používať účinné metódy antikoncepcie. Muži počas liečby a rok po jej ukončení nemajú splodiť dieťa.

Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do materského mlieka. Ženy v rámci preventívneho opatrenia nesmú počas liečby liekom Thiotepa Riemser dojčiť.

Thiotepa Riemser môže poškodiť plodnosť mužov a žien. Pacienti mužského pohlavia by mali pred začatím liečby vyhľadať radu na konzerváciu spermií.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Je pravdepodobné, že určité vedľajšie účinky tiotepy, ako sú závraty, bolesť hlavy a rozmazané videnie, by mohli ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak si všimnete takéto vedľajšie účinky, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

3. Ako používať liek Thiotepa Riemser

Váš lekár vám vypočíta dávku podľa povrchu vášho tela alebo hmotnosti a podľa vášho ochorenia.

Ako sa Thiotepa Riemser podáva
Liek Thiotepa Riemser podáva vyškolený zdravotnícky pracovník ako intravenóznu infúziu (po kvapkách do žily) po zriedení jednotlivej injekčnej liekovky. Každá infúzia bude trvať 2 - 4 hodiny.

Častosť podávania
Infúziu dostanete každých 12 alebo 24 hodín. Liečba môže trvať až 5 dní. Častosť podávania a dĺžka trvania liečby závisia od vášho ochorenia.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Thiotepa Riemser môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najvážnejšie vedľajšie účinky lieku Thiotepa Riemser alebo transplantačného zákroku môžu zahŕňať
- zníženie počtu krvných buniek v obehu (zámerný účinok lieku ako príprava na infúziu transplantátu),
- infekciu,
- poruchy pečene vrátane upchatia pečeňovej žily,
- štep napadne vaše telo (reakcia štep verzus hostiteľ),
- dýchacie komplikácie.

Váš lekár bude pravidelne sledovať váš krvný obraz a pečeňové enzýmy, aby zaznamenal tieto udalosti a liečil ich.

Ďalšie vedľajšie účinky lieku Thiotepa Riemser, ktoré sa môžu vyskytnúť s určitou častosťou sú uvedené nasledovne:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- zvýšená náchylnosť na infekciu,
- zápalový stav celého tela (sepsa),
- znížený počet bielych krviniek, krvných doštičiek a červených krviniek (anémia),
- transplantované bunky napadnú vaše telo (reakcia štep verzus hostiteľ),
- závraty, bolesť hlavy, rozmazané videnie,
- nekontrolovateľný tras celého tela (kŕč),
- pocit mravčenia, pichania alebo znecitlivenia (parestézia),
- čiastočná strata pohyblivosti,
- zastavenie srdca,
- nevoľnosť, vracanie, hnačka,
- zápal sliznice úst (mukozitída),
- podráždený žalúdok, pažerák, črevá,
- zápal hrubého čreva,
- nechutenstvo, znížená chuť do jedla,
- vysoká hladina glukózy v krvi,
- kožná vyrážka, svrbenie, olupovanie kože,
- porucha sfarbenia kože (nemýliť si so žltačkou – pozri nižšie),
- sčervenanie kože (erytém),
- vypadávanie vlasov,
- bolesť chrbta a brucha, bolesť,
- bolesť svalov a kĺbov,
- neobvyklá elektrická aktivita srdca (arytmia),
- zápal pľúcneho tkaniva,
- zväčšená pečeň,
- zmenená funkcia orgánov,
- upchatie pečeňovej žily (venózne okluzívne ochorenie, VOD),
- zožltnutie kože a očí (žltačka),
- porucha sluchu,
- lymfatická obštrukcia (upchatie),
- vysoký krvný tlak,
- zvýšená hladina pečeňových, obličkových a tráviacich enzýmov,
- neobvyklá hladina elektrolytov v krvi,
- prírastok hmotnosti,
- horúčka, celková slabosť, zimnica,
- krvácanie (hemorágia),
- krvácanie z nosa,
- celkový opuch v dôsledku zadržiavania tekutín (edém),
- bolesť alebo zápal v mieste podania injekcie,
- infekcia oka (konjunktivitída),
- znížený počet spermií,
- krvácanie z pošvy,
- neprítomnosť menštruácie (amenorea),
- strata pamäti,
- spomalené priberanie na hmotnosti a spomalený rast,
- porucha funkcie močového mechúra,
- znížená tvorba testosterónu (mužský pohlavný hormón),
- nedostatočná tvorba hormónu štítnej žľazy,
- nedostatočná funkcia podmozgovej žľazy,
- stav zmätenosti.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- úzkosť, zmätenosť,
- neobvyklé vydutie jednej z tepien v mozgu (intrakraniálna aneuryzma),
- zvýšená hladina kreatinínu,
- alergické reakcie,
- upchatie krvnej cievy (embólia),
- porucha srdcového rytmu,
- srdcová nedostatočnosť,
- srdcovocievna nedostatočnosť,
- nedostatok kyslíka,
- nahromadenie tekutiny v pľúcach (pľúcny edém),
- krvácanie do pľúc,
- zastavenie dýchania,
- krv v moči (hematúria) a stredne závažná nedostatočnosť obličiek,
- zápal močového mechúra,
- nepríjemný pocit pri močení a znížené množstvo moču (dysúria a oligúria),
- zvýšené množstvo dusíkatých látok v krvnom obehu,
- sivý očný zákal (katarakta),
- nedostatočnosť pečene,
- krvácanie do mozgu,
- kašeľ,
- zápcha a podráždený žalúdok,
- upchatie čreva,
- perforácia (prederavenie) žalúdka,
- zmeny svalového napätia,
- celková nedostatočná koordinácia pohybu svalov,
- modriny v dôsledku nízkeho počtu krvných doštičiek,
- menopauzálne príznaky,
- rakovina (sekundárne malignity),
- neobvyklá funkcia mozgu,
- neplodnosť mužov a žien.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- zápal a olupovanie kože (erytrodermická psoriáza),
- delírium, nervozita, halucinácie, chorobný nepokoj,
- vred žalúdka a čreva,
- zápal srdcového svalu (myokarditída),
- neobvyklý stav srdca (kardiomyopatia).

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
- zvýšený krvný tlak v tepnách (krvných cievach) pľúc (pľúcna artériová hypertenzia),
- závažné poškodenie kože (napr. závažné rany, pľuzgiere atď.), s možným výskytom na celom povrchu tela, čo môže byť aj život ohrozujúce,
- poškodenie časti mozgu (tzv. bielej hmoty), čo môže byť aj život ohrozujúce (leukoencefalopatia).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Thiotepa Riemser

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C - 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Po rekonštitúcii je liek stabilný počas 8 hodín, keď sa uchováva pri 2 °C - 8 °C.

Po zriedení je liek stabilný počas 24 hodín, keď sa uchováva pri 2 °C - 8 °C a počas 4 hodín, keď sa uchováva pri 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Thiotepa Riemser obsahuje

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
- Liečivo je tiotepa. Jedna injekčná liekovka obsahuje 15 mg tiotepy. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
- Liečivo je tiotepa. Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg tiotepy. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 10 mg tiotepy (10 mg/ml).

- Thiotepa Riemser neobsahuje žiadne iné zložky.

Ako vyzerá Thiotepa Riemser a obsah balenia

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Thiotepa Riemser je biely kryštalický prášok, ktorý sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke obsahujúcej 15 mg tiotepy.

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Thiotepa Riemser je biely kryštalický prášok, ktorý sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke obsahujúcej 100 mg tiotepy.

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

Výrobca
HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

NÁVOD NA PRÍPRAVU

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
tiotepa

Pred prípravou a podávaním lieku Thiotepa Riemser si prečítajte tento návod.

1. BALENIE

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Thiotepa Riemser sa dodáva ako 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Thiotepa Riemser sa dodáva ako 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Thiotepa Riemser sa pred podaním musí rekonštituovať a zriediť.

2. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU A INÉ ZAOBCHÁDZANIE S LIEKOM

Všeobecné
Je potrebné vziať do úvahy postup na vhodné zaobchádzanie a likvidáciu protirakovinových liekov. Všetky úkony súvisiace s prenosom si vyžadujú prísne dodržiavanie aseptických techník, prednostne použitie digestora s vertikálnym laminárnym prúdením.
Podobne ako pri iných cytotoxických zlúčeninách, pri zaobchádzaní a príprave roztokov Thiotepa Riemser je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo náhodnému kontaktu s kožou alebo so sliznicami. Môžu sa vyskytnúť lokálne reakcie spojené s náhodnou expozíciou tiotepe. Pri príprave infúzneho roztoku sa preto odporúča používať rukavice. Ak dôjde k náhodnému kontaktu roztoku tiotepy s kožou, koža sa musí ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak dôjde k náhodnému kontaktu tiotepy so sliznicami, sliznice sa musia dôkladne opláchnuť vodou.

Výpočet dávky lieku Thiotepa Riemser
Liek Thiotepa Riemser sa podáva pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek (*haematopoietic progenitor cell transplantation,* HPCT) v rôznych dávkach v kombinácii s ďalšími chemoterapeutickými liekmi u pacientov s hematologickými ochoreniami alebo so solídnymi nádormi. Dávkovanie lieku Thiotepa Riemser u dospelých a pediatrických pacientov je zhrnuté podľa typu HPCT (autológna alebo alogénna) a ochorenia.

Dávkovanie u dospelých

AUTOLÓGNA HPCT

Hematologické ochorenia

Odporúčaná dávka pri hematologických ochoreniach je v rozsahu od 125 mg/m^2/deň (3,38 mg/kg/deň) do 300 mg/m^2/deň (8,10 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 až 4 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

LYMFÓM

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 125 mg/m^2/deň (3,38 mg/kg/deň) do 300 mg/m^2/deň (8,10 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 až 4 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

LYMFÓM CENTRÁLNEJ NERVOVEJ SÚSTAVY (CNS)

Odporúčaná dávka je 185 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 370 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

MNOHOPOČETNÝ MYELÓM

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 150 mg/m^2/deň (4,05 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

Solídne nádory

Odporúčaná dávka pri solídnych nádoroch je v rozsahu od 120 mg/m^2/deň (3,24 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 2 až 5 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

KARCINÓM PRSNÍKA

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 120 mg/m^2/deň (3,24 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 až 5 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

NÁDORY CNS

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 125 mg/m^2/deň (3,38 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 3 až 4 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

OVARIÁLNY KARCINÓM

Odporúčaná dávka je 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

NÁDORY ZÁRODOČNÝCH BUNIEK

Odporúčaná dávka je v rozsahu od 150 mg/m^2/deň (4,05 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (6,76 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

ALOGÉNNA HPCT

Hematologické ochorenia

Odporúčaná dávka pri hematologických ochoreniach je v rozsahu od 185 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) do 481 mg/m^2/deň (13 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 1 až 3 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 555 mg/m^2 (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
LYMFÓM
Odporúčaná dávka pri lymfóme je 370 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 370 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
MNOHOPOČETNÝ MYELÓM
Odporúčaná dávka je 185 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 185 mg/m^2 (5 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
LEUKÉMIA
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 185 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) do 481 mg/m^2/deň (13 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 1 až 2 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 555 mg/m^2 (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
TALASÉMIA
Odporúčaná dávka je 370 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 370 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

Dávkovanie u pediatrických pacientov

AUTOLÓGNA HPCT

Solídne nádory

Odporúčaná dávka pri solídnych nádoroch je v rozsahu od 150 mg/m^2/deň (6 mg/kg/deň) do 350 mg/m^2/deň (14 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 až 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
NÁDORY CNS
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) do 350 mg/m^2/deň (14 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred autológnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

ALOGÉNNA HPCT

Hematologické ochorenia

Odporúčaná dávka pri hematologických ochoreniach je v rozsahu od 125 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do jednej alebo dvoch denných infúzií podávaných počas 1 až 3 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT v závislosti od kombinácie s ďalšími chemoterapeutickými liekmi, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 375 mg/m^2 (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

LEUKÉMIA
Odporúčaná dávka je 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
TALASÉMIA
Odporúčaná dávka je v rozsahu od 200 mg/m^2/deň (8 mg/kg/deň) do 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
REFRAKTÉRNA CYTOPÉNIA
Odporúčaná dávka je 125 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 375 mg/m^2 (15 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
GENETICKÉ OCHORENIA
Odporúčaná dávka je 125 mg/m^2/deň (5 mg/kg/deň) ako jednorazová denná infúzia podávaná počas 2 po sebe nasledujúcich dní pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.
KOSÁČIKOVITÁ ANÉMIA
Odporúčaná dávka je 250 mg/m^2/deň (10 mg/kg/deň) rozdelená do dvoch denných infúzií podávaných pred alogénnou HPCT, pričom sa nesmie prekročiť celková maximálna kumulatívna dávka 250 mg/m^2 (10 mg/kg) počas celého obdobia prípravnej liečby.

Rekonštitúcia

Thiotepa Riemser 15 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Liek Thiotepa Riemser sa musí rekonštituovať s 1,5 ml sterilnej vody na injekcie.
Pomocou injekčnej striekačky s nasadenou ihlou asepticky odoberte 1,5 ml sterilnej vody na injekcie.

Thiotepa Riemser 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Liek Thiotepa Riemser sa musí rekonštituovať s 10 ml sterilnej vody na injekcie.
Pomocou injekčnej striekačky s nasadenou ihlou asepticky odoberte 10 ml sterilnej vody na injekcie.

Obsah injekčnej striekačky vstreknite do injekčnej liekovky cez gumovú zátku.
Injekčnú striekačku s ihlou vytiahnite a ručne zamiešajte opakovaným prevracaním.
Použiť sa môžu len bezfarebné roztoky bez akýchkoľvek pevných častíc. Rekonštituované roztoky môžu občas opalizovať; takéto roztoky sa stále môžu podať.

Ďalšie riedenie v infúznom vaku
Rekonštituovaný roztok je hypotonický a pred podaním sa musí ďalej zriediť s 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (1 000 ml, ak je dávka vyššia ako 500 mg) alebo s primeraným objemom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahla konečná koncentrácia lieku Thiotepa Riemser v rozsahu 0,5 až 1 mg/ml.

Podávanie
Infúzny roztok lieku Thiotepa Riemser sa má pred podávaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc. Roztoky obsahujúce precipitáty sa musia zlikvidovať.

Infúzny roztok sa musí podávať pacientom pomocou infúznej súpravy obsahujúcej zaradený filter s veľkosťou pórov 0,2 µm. Filtrovanie nemení účinnosť roztoku.

Liek Thiotepa Riemser sa má podávať asepticky ako 2 - 4-hodinová infúzia pri izbovej teplote (približne 25 °C) a za normálnych svetelných podmienok.

Pred každou infúziou a po každej infúzii sa musí hadička permanentného katétra prepláchnuť približne 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidácia
Liek Thiotepa Riemser je len na jednorazové použitie.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.