

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje 15 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z 1,5 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje 100 mg tiotepe.

Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bel kristalinični prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tiotepa Riemser se uporablja v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki:

- kot pripravljalo zdravljenje (kondicioniranje) z obsevanjem celega telesa ali brez obsevanja, pred alogensko ali avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) pri hematoloških boleznih pri odraslih in pediatričnih bolnikih;
- ko je kemoterapija z visokimi odmerki, podprta s PKMC, primerna za zdravljenje čvrstih tumorjev pri odraslih in pediatričnih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo zdravila Tiotepa Riemser mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami na področju pripravljalnega zdravljenja pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Odmerjanje

Zdravilo Tiotepa Riemser se uporablja v različnih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pri bolnikih z hematološkimi boleznimi ali čvrstimi tumorji pred PKMC.

Odmerjanje zdravila Tiotepa Riemser se določi pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na vrsto PKMC (avtologna ali alogenska) in bolezen.

Odrasli

AVTOLOGNA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan. Izvaja se 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, brez preseganja skupnega največjega kumulativnega odmerka 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan. Izvaja se 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), kot ena infuzija na dan ali razdeljen na dve infuziji na dan, in se daje 2 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK DOJK

Priporočeni odmerek je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 3 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK JAJČNIKOV

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 500 mg/m² (13,51 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GERMINALNI TUMORJI

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek pri limfomu je 370 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 185 mg/m² (5 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je 370 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

AVTOLOGNA PKMC

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 150 mg/m² na dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 2 do 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je 250 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je od 200 mg/m² na dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

REFRAKTARNA CITOPENIJA

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, in se daje tri zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GENETSKE BOLEZNI

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Študije pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene. Ker se tiotepa in njeni presnovki slabo izločajo z urinom, prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično insuficienco. Vendar je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Uporabe tiotepe pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Ker se tiotepa presnavlja predvsem v jetrih, je potrebna previdnost, ko se tiotepa uporablja pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro jetrne funkcije, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna pri prehodnih spremembah jetrnih parametrov (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Uporaba tiotepe pri starejših bolnikih ni bila posebej raziskana. V kliničnih študijah pa je delež bolnikov, starejših od 65 let, prejemal enak kumulativni odmerek kot drugi bolniki. Prilagoditev odmerka se ni zdela potrebna.

Način uporabe

Zdravilo Tiotepa Riemser je za intravensko uporabo. Aplicirati ga mora usposobljen zdravstveni delavec, in sicer kot intravensko infuzijo po centralnem venskem katetru, ki traja 2 do 4 ure.

Vsako vialo s 15 mg tiotepe je treba rekonstituirati z 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

Vsako vialo s 100 mg tiotepe je treba rekonstituirati z 10 ml sterilne vode za injekcije.

Skupno prostornino vial je treba pred injiciranjem nadalje razredčiti z dodajanjem 500 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) (če je predpisan odmerek večji od 500 mg, uporabite 1000 ml). Pri pediatričnih bolnikih, pri katerih je odmerek manjši od 250 mg, pripravite ustrezno količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s katero zagotovite končno koncentracijo zdravila Tiotepa Riemser med 0,5 in 1 mg/ml. Za dodatna navodila glede rekonstitucije in nadaljnega razredčevanja pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba s cepivom za rumeno mrzlico in z živimi virusnimi in bakterijskimi cepivi (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posledica zdravljenja s tiotepo v priporočenem odmerku in s priporočenim režimom odmerjanja je močna mielosupresija pri vseh bolnikih. Razvijejo se lahko huda granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ali kombinacija teh. Med zdravljenjem in do okrevanja je treba izvajati pogoste preglede celotne krvne slike, vključno z diferencialno sliko belih krvnih celic in številom trombocitov. Kadar so prisotne zdravstvene indikacije, je treba nuditi trombocitno in eritrocitno podporo ter uporabiti rastne faktorje, kot je granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF: *Granulocyte-colony stimulating factor*). Med zdravljenjem s tiotepo in najmanj 30 dni po presaditvi je treba dnevno preverjati sliko belih krvnih celic in število trombocitov.

Preventivna ali empirična uporaba zdravil proti okužbam (bakterijskim, glivičnim, virusnim) je priporočljiva za preprečevanje in obvladovanje okužb v obdobju nevtropenije.

Uporabe tiotepe pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Ker se tiotepa predvsem presnavlja v jetrih, je potrebna previdnost, ko se tiotepa uporablja pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro jetrne funkcije, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri zdravljenju takšnih bolnikov se zaradi zgodnjega odkrivanja hepatotoksičnosti priporoča redno spremljanje transaminaze, alkalne fosfataze in bilirubina v serumu po presaditvi.

Bolniki, ki so prejeli predhodno zdravljenje z obsevanjem, daljše ali enako trem ciklom kemoterapije, ali predhodno presaditev matičnih celic, so lahko bolj izpostavljeni venookluzivni bolezni jeter (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo srčnih bolezni, pri bolnikih, ki prejemajo tiotepo, pa je treba redno spremljati delovanje srca.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo ledvičnih bolezni, med zdravljenjem s tiotepo pa je treba redno spremljati delovanje ledvic.

Tiotepa lahko povzroči pljučno toksičnost, kar lahko prispeva k učinkom drugih citotoksičnih snovi (busulfana, fludarabina in ciklofosfamida) (glejte poglavje 4.8).

Predhodno obsevanje možganov ali kraniospinalnega predela lahko pripomore k hudim toksičnim učinkom (npr. encefalopatiji).

Bolnika je treba obvestiti, da s tiotepo, znano karcinogeno snovjo pri ljudeh, obstaja povečano tveganje sekundarnega malignega obolenja.

Sočasna uporaba z živimi atenuiranimi cepivi (razen cepivi za rumeno mrzlico), fenitoinom in fosfenitoinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Tiotepa se ne sme uporabljati hkrati s ciklofosfamidom, ko sta obe zdravili prisotni v istem pripravljalnem zdravljenju. Zdravilo Tiotepa Riemser je treba odmeriti po zaključku infundiranja ciklofosfamida (glejte poglavje 4.5).

Med sočasno uporabo tiotepe in zaviralcev CYP2B6 ali CYP3A4 je treba bolnike pozorno klinično spremljati (glejte poglavje 4.5).

Kot večina alkilirajočih učinkovin lahko tiotepa zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Moški bolniki naj poskrbijo za shranjevanje sperme z zamrznitvijo pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in leto dni po prenehanju zdravljenja pa naj ne spočnejo otroka (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebne interakcije s tiotepo

Živa virusna in bakterijska cepiva se ne smejo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo za zaviranje imunske odzivnosti. Preteči morajo najmanj trije meseci med prenehanjem zdravljenja in cepljenjem.

Zdi se, da se tiotepa presnavlja preko CYP2B6 in CYP3A4. Sočasna uporaba z zaviralci CYP2B6 (na primer klopidoogrelom in tiklopidinom) ali CYP3A4 (na primer azolni antimikotiki, makrolidi, kot so eritromicin, klaritromicin, telitromicin, ter zaviralci proteaz) lahko zviša koncentracijo tiotepe v plazmi in potencialno zniža koncentracije aktivnega presnovka tetraetilenpentamina (TEPA). Sočasna uporaba induktorjev citokroma P450 (kot so rifampicin, karbamazepin, fenobarbital) lahko zveča presnovo tiotepe, kar privede do zvišane koncentracije aktivnega presnovka v plazmi. Zato je treba bolnike pozorno klinično spremljati med sočasno uporabo tiotepe in teh zdravil.

Tiotepa je šibak zaviralec CYP2B6 in lahko zato v plazmi potencialno zviša koncentracije snovi, ki se presnavljajo s CYP2B6, kot so ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz in ciklofosfamid. CYP2B6 katalizira presnovno pretvorbo ciklofosfamida v njegovo aktivno obliko 4-hidroksi ciklofosfamid (4-OHCP) in sočasna uporaba tiotepe lahko zato privede do zmanjšanih koncentracij aktivnega 4-OHCP. Zato je treba bolnike med sočasno uporabo tiotepe in teh zdravil klinično nadzorovati.

Kontraindicirana sočasna uporaba

Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje generalizirane, s cepivom sprožene bolezni s smrtnim izidom.

Na splošno se živa virusna in bakterijska cepiva ne smejo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo za zaviranje imunske odzivnosti. Preteči morajo najmanj trije meseci med prenehanjem zdravljenja in cepljenjem.

Sočasna uporaba ni priporočena

Živa atenuirana cepiva (razen cepiva proti rumeni mrzlici): tveganje sistemske, lahko tudi smrtno nevarne bolezni. Tveganje je večje pri osebah, ki so že imunsko oslABLjene zaradi osnovne bolezni.

Kjer je mogoče, se uporabi inaktivirano virusno cepivo (poliomielitis).

Fenitoin: tveganje poslabšanja konvulzij zaradi slabše absorpcije fenitoina s citotoksičnim zdravilom ali tveganje povečane toksičnosti in izgube učinkovitosti citotoksičnega zdravila zaradi povečane jetrne presnove s fenitoinom.

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

Ciklosporin, takrolimus: čezmerna imunska oslABLjenost s tveganjem limfoproliferacije.

Alkilirajoči citostatiki, vključno s tiotepo, zavirajo plazemsko psevdoholinesterazo za 35 do 70 %. Delovanje sukcinilholina je mogoče podaljšati za 5 do 15 minut.

Tiotepa se ne sme uporabljati hkrati s ciklofosfamidom, če sta obe zdravili prisotni v istem pripravljalnem zdravljenju. Zdravilo Tiotepa Riemsers je treba odmeriti po zaključku infundiranja ciklofosfamida.

Sočasna uporaba tiotepe in drugih mielosupresivnih ali mielotoksičnih učinkovin (tj. ciklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) lahko poveča tveganje neželenih hematoloških učinkov zaradi prekrivajočih se profilov toksičnosti teh zdravil.

Interakcije, skupne vsem citotoksičnim zdravilom

Zaradi povečanega tveganja za trombozo v primeru malignosti je antikoagulacijsko zdravljenje pogosto. Visoka intraindividualna variabilnost stanja koagulacije med malignostjo in potencialna interakcija med peroralnimi antikoagulanti in kemoterapijo proti raku zahtevata povečanje pogostosti spremljanja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), če se bolnik zdravi z peroralnimi antikoagulanti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem, pred vsakim zdravljenjem pa je treba opraviti test nosečnosti. Moški bolniki med zdravljenjem in leto dni po prenehanju zdravljenja ne smejo spočeti otroka (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi tiotepe med nosečnostjo. Predklinične študije so pokazale, da tiotepa, kot večina alkilirajočih učinkovin, povzroča smrt zarodka in plodu in ima teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Zato je tiotepa kontraindicirana med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se tiotepa/presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi farmakoloških lastnosti in potencialne toksičnosti za dojene novorojenčke/otroke je dojenje kontraindicirano med zdravljenjem s tiotepo.

Plodnost

Kot večina alkilirajočih učinkovin lahko tiotepa zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Moški bolniki naj poskrbijo za shranjevanje sperme z zamrznitvijo pred začetkom zdravljenja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tiotepa Riemser ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zelo verjetno je, da lahko nekateri neželeni učinki tiotepe, kot so omotica, glavobol in zamegljen vid, vplivajo na te funkcije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost tiotepe je bila preverjena s pregledom neželenih učinkov, o katerih so poročali v objavljenih podatkih iz kliničnih študij. V teh študijah je 6588 odraslih bolnikov in 902 pediatrična bolnika prejelo tiotepo kot pripravljeno zdravljenje pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Hude toksičnosti v povezavi s hematološkim, jetrnim in dihalnim sistemom so bile pričakovane posledice režima pripravljalnega zdravljenja in procesa presaditve. Posledice zajemajo okužbo in reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD: *Graft-versus host disease*), ki sta bili, čeprav ne neposredno povezani, glavna vzroka obolevnosti in umrljivosti, zlasti pri alogenski PKMC.

Najpogostejše neželene reakcije pri različnih pripravljalnih zdravljenjih, vključno s tiotepo, o katerih so poročali, so: okužbe, citopenija, akutna GvHD in kronična GvHD, bolezni prebavil, hemoragični cistitis in vnetje sluznice.

Levkoencefalopatija

Primeri levkoencefalopatije po zdravljenju s tiotepo so bili opaženi pri odraslih in otrocih, ki so v preteklosti prejeli več kemoterapij, vključno z metotreksatom in radioterapijo. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom.

Tabelarični zapis neželenih učinkov

Odrasli

Neželeni učinki, ki so vsaj potencialno povezani s pripravljanim zdravljenjem, ki vključuje tiotepo, in o katerih so poročali pri odraslih bolnikih o več kot le o posameznem primeru, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	povečana občutljivost na okužbo sepsa		sindrom toksičnega šoka	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		z zdravljenjem povezana sekundarna malignost		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija trombocitopenija febrilna nevtropenija anemija pancitopenija granulocitopenija			
Bolezni imunskega sistema	akutna reakcija presadka proti gostitelju kronična reakcija presadka proti gostitelju	preobčutljivost		
Bolezni endokrinega sistema		hipopituitarizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija zmanjšan apetit hiperglikemija			
Psihiatrične motnje	stanje zmedenosti duševne motnje	anksioznost	delirij živčnost halucinacije vznemirjenost	
Bolezni živčevja	omotica glavobol zamegljen vid encefalopatija konvulzije parestezija	intrakranialna anevrizma ekstrapiramidalna motnja kognitivna motnja možganska krvavitev		levkoencefalopatija
Očesne bolezni	konjunktivitis	katarakta		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	motnje sluha ototoksičnost tinitus			
Srčne bolezni	aritmija	tahikardija odpoved srca	kardiomiopatija miokarditis	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Žilne bolezni	limfedem hipertenzija	krvavitev embolija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	sindrom idiopatske pljučnice epistaksa	pljučni edem kašelj pljučnica	hipoksija	
Bolezni prebavil	navzea stomatitis ezofagitis bruhanje driska dispepsija abdominalne bolečine enteritis kolitis	zaprtost predrtje črevesja ileus	razjeda prebavil	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	venookluzivna bolezen jeter hepatomegalija zlatenica			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj srbečica alopecija	eritem	motnja pigmentacije eritrodermična psoriza	hude toksične reakcije kože, vključno s primeri Stevens- Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu mialgija artralgija			
Bolezni sečil	hemoragični cistitis	dizurija oligurija odpoved ledvic cistitis hematurija		
Motnje reprodukcije in dojk	azoospermija amenoreja vaginalna krvavitev	menopavzalni simptomi neplodnost pri ženskah neplodnost pri moških		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija astenija mrazenje generalizirani edem vnetje na mestu injiciranja bolečina na mestu injiciranja vnetje sluznice	odpoved več organov bolečine		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Preiskave	zvečanje telesne mase zvečane vrednosti bilirubina v krvi zvečana vrednost transaminaz zvečana vrednost amilaze v krvi	zvečanje vrednosti kreatinina v krvi zvečanje vrednosti sečnine v krvi zvečana vrednost gama-glutamyltransferaze zvečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi zvečane vrednosti aspartataminotransferaze		

Pediatrična populacija

Neželeni učinki, ki so vsaj potencialno povezani s pripravljanim zdravljenjem, ki vključuje tiotepo, in o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih o več kot le o posameznem primeru, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	povečana občutljivost na okužbo sepsa	trombocitopenična purpura	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		z zdravljenjem povezana sekundarna malignost	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija febrilna nevtropenija anemija pancitopenija granulocitopenija		
Bolezni imunskega sistema	akutna reakcija presadka proti gostitelju kronična reakcija presadka proti gostitelju		
Bolezni endokrinega sistema	hipopituitarizem hipogonadizem hipotiroidizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija hiperglikemija		
Psihiatrične motnje	duševne motnje	duševne motnje zaradi splošnega zdravstvenega stanja	
Bolezni živčevja	glavobol encefalopatija konvulzije možganska krvavitev motnje spomina pareza	ataksija	levkoencefalopatija

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	motnje sluha		
Srčne bolezni	zastoj srca	kardiovaskularna insuficienca odpoved srca	
Žilne bolezni	krvavitev	hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučnica	sindrom idiopatske pnevmonije pljučna krvavitev pljučni edem epistaksa hipoksija zastoj dihanja	pljučna arterijska hipertenzija
Bolezni prebavil	navzea stomatitis bruhanje driska abdominalne bolečine	enteritis obstrukcija črevesja	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	venookluzivna bolezen jeter	odpoved jeter	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj eritem deskvamacija motnja pigmentacije		hude toksične reakcije kože, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zastoj rasti		
Bolezni sečil	bolezni mehurja	odpoved ledvic hemoragični cistitis	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija vnetje sluznice bolečine odpoved več organov		
Preiskave	zvečane vrednosti bilirubina v krvi zvečana vrednost transaminaz zvečana vrednost kreatinina v krvi zvečana vrednost aspartataminotransferaze zvečana vrednost alaninaminotransferaze	zvečane vrednosti sečnine v krvi nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi zvečano razmerje protrombinskega časa	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem tiotepe ni. Najpomembnejša neželena učinka v primeru prevelikega odmerjanja sta mieloablacija in pancitopenija. Za tiotepo ni znanega antidota.

Hematološki status je treba pozorno spremljati in vzpostaviti učinkovite podporne ukrepe, kadar so prisotne zdravstvene indikacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01AC01

Mehanizem delovanja

Tiotepa je večfunkcijska citotoksična snov, kemijsko in farmakološko sorodna dušikovemu iperitu. Do radiomimetičnega delovanja tiotepe naj bi prišlo zaradi sproščanja radikalov etilen imina, ki kot pri zdravljenju z obsevanjem prekine vezi DNK, npr. z alkilacijo gvanina na mestu N-7, kar prekine vez med purinsko bazo in sladkorjem ter sprostí alkiliran gvanin.

Klinična učinkovitost in varnost

Pripravljalno zdravljenje mora zagotoviti citoredukcijo in, v idealnih okoliščinah, izkoreninjenje bolezni. Toksični učinek tiotepe, odvisen od odmerka, je ablacija mozga, kar omogoča precejšnje stopnjevanje odmerka z infundiranjem avtologne PKMC. Pri alogenski PKMC mora biti pripravljeno zdravljenje zelo imunosupresivno in mieloablativno, da gostitelj ne zavrne presadka. Zaradi močnih mieloablativnih lastnosti tiotepe okrepi imunosupresijo in mieloablacijo prejemnika, zaradi česar je sprejem presadka okrepljen; to nadomesti izgubo učinka presadka proti levkemiji (učinek GvL), povezanega z GvHD. Tiotepa kot alkilirajoča učinkovina najbolj učinkovito zavira rast tumorskih celic in vitro z majhnim povečanjem koncentracije zdravila. Zaradi netoksičnosti izven kostnega mozga kljub stopnjevanju odmerka, ki presega mielotoksične odmerke, se tiotepa že desetletja uporablja v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pred avtologno in alogensko PKMC. Rezultati objavljenih kliničnih študij, ki podpirajo učinkovitost tiotepe, so povzeti v nadaljevanju:

AVTOLOGNA PKMC

Hematološke bolezni

Sprejem presadka: pripravljala zdravljenja s tiotepo so se izkazala za mieloablativna.

Preživetje brez ponovitve bolezni (DFS: Disease free survival): poročila navajajo ocenjenih 43 % pri petletnem preživetju brez ponovitve bolezni, kar potrjuje, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovite terapevtske strategije za zdravljenje bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Ponovitev bolezni: pri vseh pripravljanih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve po več kot enem letu v višini 60 % ali manj, kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti. Pri nekaterih ocenjenih pripravljanih zdravljenjih so poročali tudi o stopnjah ponovitve, nižjih od 60 % (za obdobje 5 let).

Celokupno preživetje: celokupno preživetje se giblje med 29 % in 87 % za obdobje med 22 in 63 meseci.

Z režimom povezana umrljivost (RRM: Regimen related mortality) in s presaditvijo povezana umrljivost (TRM: Transplant related mortality): poročali so o vrednostih RRM od 2,5 do 29 odstotkov. Vrednosti TRM so od 0 do 21 % za eno leto, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri odraslih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

Čvrsti tumorji

Sprejem presadka: pripravljala zdravljenja s tiotepo so se izkazala za mieloablativna.

Preživetje brez ponovitve bolezni: odstotki, o katerih so poročali v nadaljnjem obdobju več kot enega leta, potrjujejo, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovita izbira za zdravljenje bolnikov s čvrstimi tumorji.

Ponovitev bolezni: pri vseh pripravljanih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve v obdobju več kot enega leta v manj kot 60 %, kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti. V nekaterih primerih so za obdobji 5 in 6 let poročali o stopnjah ponovitve 35 oziroma 45 odstotkov.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo od 30 % do 87 % za obdobje med 11,7 in 87 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: Poročali so o vrednostih RRM od 0 do 2 odstotkov. Vrednosti TRM so od 0 do 7,4 odstotkov, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri odraslih bolnikih s čvrstimi tumorji.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Sprejem presadka: sprejem je bil dosežen (92 % do 100 %) pri vseh pripravljanih zdravljenjih, o katerih so poročali, in veljalo je, da je do njega prišlo v pričakovanem času. Zato je mogoče zaključiti, da so pripravljana zdravljenja s tiotepo mieloablativna.

GvHD (reakcija presadka proti gostitelju): vsa ocenjena pripravljana zdravljenja so zagotovila majhen pojav akutne GvHD stopnje III-IV (od 4 do 24 %).

Preživetje brez ponovitve bolezni: Odstotki, o katerih so poročali v nadaljnjem obdobju več kot enega leta in do pet let potrjujejo, da so pripravljana zdravljenja s tiotepo po alogenski PKMC učinkovita izbira za zdravljenje bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Ponovitev bolezni: pri vseh pripravljanih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve v obdobju več kot enega leta v višini manj kot 40% (kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti). V nekaterih primerih so poročali tudi o stopnjah ponovitve, nižjih od 40 %, za obdobje pet in deset let.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 31 % in 81 % za obdobje med 7,3 in 120 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: poročali so o nizkih vrednostih, kar potrjuje varnost pripravljanih zdravljenj s tiotepo za alogensko PKMC pri odraslih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

Pediatrična populacija

AVTOLOGNA PKMC

Čvrsti tumorji

Sprejem presadka: dosežen je bil pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali.

Preživetje brez ponovitve bolezni: v obdobju 36 do 57 mesecev je bilo DFS med 46 in 70 % v študijah, o katerih so poročali. Ker so bili vsi bolniki zdravljeni zaradi čvrstih tumorjev z visokim tveganjem, rezultati potrjujejo, da so pripravljana zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovite terapevtske strategije za zdravljenje pediatričnih bolnikov s čvrstimi tumorji.

Ponovitev bolezni: pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali, so bile stopnje ponovitve v obdobju 12 do 57 mesecev med 33 in 57 %. Ob upoštevanju, da je pri vseh bolnikih možna ponovitev čvrstih tumorjev ali gre za čvrste tumorje s predvidenim slabim izidom, te stopnje potrjujejo učinkovitost režimov pripravljalnega zdravljenja na osnovi tiotepe.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 17 % in 84 % v obdobju med 12,3 in 99,6 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: poročali so o vrednostih RRM med 0 in 26,7 %. Vrednosti TRM so bile med 0 in 18 %, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri pediatričnih bolnikih s čvrstimi tumorji.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Sprejem presadka: dosežen je bil pri vseh ocenjenih režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, s stopnjo uspešnosti 96 do 100 odstotkov. Hematološka ozdravitev je v pričakovanem času.

Preživetje brez ponovitve bolezni: poročali so o odstotkih med 40 in 75 % za obdobje več kot enega leta. Rezultati DFS potrjujejo, da so pripravljana zdravljenja s tiotepo po alogenski PKMC učinkovite terapevtske strategije za zdravljenje pediatričnih bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Ponovitev bolezni: pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali, je bila stopnja ponovitve med 15 in 44 odstotki. Ti podatki potrjujejo učinkovitost režimov pripravljalnega zdravljenja na osnovi tiotepe pri vseh hematoloških boleznih.

Celokupno preživetje: celokupno preživetje je bilo med 50 % in 100 % v obdobju med 9,4 in 121 meseci.

Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost: poročali so o vrednostih RRM med 0 in 2,5 %. Vrednosti TRM so bile med 0 in 30 %, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za alogensko PKMC pri pediatričnih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tiotepa se iz prebavil slabo absorbira: zaradi nestabilnosti v kislem mediju se tiotepe ne uporablja peroralno.

Porazdelitev

Tiotepa je močno lipofilna spojina. Po intravenskem dajanju koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi ustrezajo modelu z dvema predelkoma s hitro fazo porazdelitve. Volumen porazdelitve tiotepe je velik in se po poročanju giblje od 40,8 l/m² do 75 l/m², kar kaže na porazdelitev v vse tekočine v telesu. Navidezni volumen porazdelitve tiotepe se zdi neodvisen od uporabljenega odmerka. Nevezane frakcije na beljakovine v plazmi je 70–90 %; poročali so o nepomembni vezavi tiotepe na gama globulin in o minimalni vezavi na albumin (10–30 %).

Po intravenskem dajanju je izpostavljenost zdravilu v cerebrospinalni tekočini (CST) skoraj enaka tisti, doseženi v plazmi; povprečno razmerje med AUC v CST in plazmi za tiotepo je 0,93.

Koncentracije TEPA, prvega aktivnega metabolita tiotepe, o katerem so poročali, v CST in plazmi, so večje od koncentracij matične spojine.

Biotransformacija

Tiotepa se v jetrih hitro in v veliki meri presnovi, metabolite je v urinu mogoče zaznati v eni uri po infundiranju. Metaboliti so aktivne alkilirajoče snovi, a vlogo, ki jo imajo pri protitumorski aktivnosti tiotepe, je treba še pojasniti. Tiotepa se oksidativno desulfurira prek izoenzimov CYP2B in CYP3A citokroma P450 v poglaviti in aktivni metabolit TEPA (trietilenfosforamid). Skupna izločena količina tiotepe in njenih ugotovljenih metabolitov predstavlja 54–100 % vse alkilirajoče aktivnosti, kar kaže na prisotnost še drugih alkilirajočih metabolitov. Med pretvorbo konjugatov GSH (*growthstimulating hormone*) v konjugate N-acetilcisteina se oblikujejo GSH, cisteinilglicin in konjugati cisteina. Teh metabolitov ne najdemo v urinu, in se, če se oblikujejo, verjetno izločijo v žolč, ali se kot vmesni metaboliti hitro pretvorijo v tiotepo-merkapturat.

Izločanje

Celotni očistek tiotepe je bil od 11,4 do 23,2 l/h/m². Razpolovna doba eliminacije je bila od 1,5 do 4,1 ure. Ugotovljeni metaboliti TEPA, monoklorotepa in tiotepa-merkapturat se vsi izločajo v urinu. Izločanje tiotepe in TEPA v urinu je skoraj popolno po 6 oziroma 8 urah. Povprečni urinarni izplen tiotepe in njenih presnovkov je 0,5 % za nespremenjeno zdravilo in monoklorotepo ter 11 % za TEPA in tiotepo-merkapturat.

Linearnost/nelinearnost

Ni jasnih dokazov o zasičenosti mehanizmov presnovnega očistka pri visokih odmerkih tiotepe.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetika tiotepe v visokih odmerkih pri otrocih, starih 2 do 12 let, se ne razlikuje od tiste, o kateri so poročali pri otrocih, ki so prejeli 75 mg/m², ali odraslih, ki so prejeli podobne odmerke.

Ledvična okvara

Vpliv na odstranjevanje tiotepe pri motnjah v delovanju ledvic ni bil ocenjen.

Jetrna okvara

Vpliv na presnovo in odstranjevanje tiotepe pri motnjah v delovanju jeter ni bil ocenjen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih niso bile izvedene.

Tiotepa se je izkazala za genotoksično *in vitro* in *in vivo* ter karcinogeno pri miših in podganah.

Tiotepa vpliva na plodnost, in sicer pri mišjih samcih na spermatogenezo ter pri mišjih samicah na funkcije jajčnikov. Je teratogena pri miših in podganah. Uporaba tiotepe je povzročila smrt zarodka pri zajcih. Ti učinki so bili opaženi pri odmerkih, manjših od odmerkov, uporabljenih pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Tiotepa Riemser je nestabilno v kislem mediju.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: 18 mesecev

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: 24 mesecev

Po rekonstituciji

Dokazano je bilo, da je rekonstituirana raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je bila hranjena pri 2 °C–8 °C.

Po redčenju

Dokazano je bilo, da je po redčenju raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če je bila hranjena pri 2 °C–8 °C, in 4 ure, če je bila hranjena pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po redčenju. Če ni uporabljeno nemudoma, so po pripravi trajanje in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika. Običajno se redčeno zdravilo ne hrani dlje kot v zgoraj navedenih pogojih, ko je zdravilo redčeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila in zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz prozornega stekla tipa I z bromobutilnim zamaškom, ki vsebuje 15 mg tiotepe.

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz prozornega stekla tipa I z bromobutilnim zamaškom, ki vsebuje 100 mg tiotepe.

Pakiranje vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Tiotepa Riemser

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Pri vseh prenosih morate strogo upoštevati aseptične pogoje in po možnosti uporabiti zaščitno komoro z navpičnim laminarnim tokom zraka.

Kot pri drugih citotoksičnih spojinah morate biti pri ravnanju z zdravilom Tiotepa Riemser in pripravi raztopin zdravila Tiotepa Riemser previdni, da se izognete nenamernim stikom s kožo ali sluznico.

Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo.

Rekonstitucija

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Tiotepa Riemser se rekonstituira z 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemite 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Tiotepa Riemser se rekonstituira z 10 ml sterilne vode za injekcije.

S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemite 10 ml sterilne vode za injekcije.

Injicirajte vsebino brizge v vialo skozi gumijasti zamašek.

Odstranite brizgo in iglo ter ročno premešajte tako, da vialo večkrat obrnete.

Uporabijo se lahko le brezbarvne raztopine, brez vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine so lahko občasno opalescentne, vendar jih lahko kljub temu uporabite.

Nadaljnje redčenje v infuzijski vrečki

Rekonstituirana raztopina je hipotonična in jo je treba pred uporabo nadalje razredčiti z dodajanjem 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (če je predpisan odmerek večji od 500 mg, uporabite 1000 ml) ali z ustrezno količino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da dosežete končno koncentracijo zdravila Tiotepa Riemser med 0,5 in 1 mg/ml.

Uporaba

Raztopino za infundiranje zdravila Tiotepa Riemser je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev. Raztopine, ki vsebujejo oborino, zavrzite.

Pred in po vsakem infundiranju je treba stalni kateter izprati s približno 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Raztopino za infundiranje bolnikom je treba odmeriti s pomočjo infuzijskega kompleta, opremljenega z linijskim filtrom, velikosti 0,2 µm. Filtriranje ne spremeni učinkovitosti raztopine.

Odstranjevanje

Zdravilo Tiotepa Riemser je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Hohenzollerndamm 150-151

14199 Berlin

Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1536/001

EU/1/21/1536/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. marec 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
tiotepa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 15 mg tiotepe. Po rekonstituciji z 1,5 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba, po rekonstituciji in redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite v 8 urah, če je zdravilo shranjeno v hladilniku.
Po redčenju uporabite v 24 urah, če je zdravilo shranjeno v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1536/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat
tiotepa
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

citotoksično zdravilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

15 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
tiotepa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg tiotepe. Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba, po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite v 8 urah, če je zdravilo shranjeno v hladilniku.
Po redčenju uporabite v 24 urah, če je zdravilo shranjeno v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1536/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat
tiotepa
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

citotoksično zdravilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodila za uporabo

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

tiotepa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tiotepa Riemser in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tiotepa Riemser
3. Kako uporabljati zdravilo Tiotepa Riemser
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tiotepa Riemser
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tiotepa Riemser in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tiotepa Riemser vsebuje učinkovino tiotepa, ki spada v skupino zdravil, imenovanih alkilirajoče učinkovine.

Z zdravilom Tiotepa Riemser bolnike pripravljamo na presaditev kostnega mozga. Zdravilo uniči celice kostnega mozga. To omogoči presaditev novih celic kostnega mozga (krvotvornih matičnih celic), ki v telesu omogočijo nastajanje zdravih krvnih celic.

Zdravilo Tiotepa Riemser se uporablja pri odraslih, otrocih in mladostnikih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tiotepa Riemser

Ne uporabljajte zdravila Tiotepa Riemser

- če ste alergični na tiotepo;
- če ste noseči ali menite, da ste;
- če dojite;
- če prejimate cepivo za rumeno mrzlico, cepiva z živimi virusi in bakterijska cepiva.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če imate:

- jetrne ali ledvične težave;
- težave s srcem ali pljuči;
- napade (epileptične napade) ali ste jih imeli v preteklosti (če ste jih zdravili s fenitoinom ali fosfenitoinom).

Ker zdravilo Tiotepa Riemser uničuje celice kostnega mozga, ki so odgovorne za proizvodnjo krvnih celic, bo med zdravljenjem treba opravljati redne krvne preiskave, kjer bodo preverili število krvnih celic.

Za preprečevanje in obvladovanje okužb boste dobili zdravila proti okužbam.

Zdravilo Tiotepa Riemser lahko v prihodnosti povzroči drugo vrsto raka. Vaš zdravnik vam bo svetoval glede tega tveganja.

Druga zdravila in zdravilo Tiotepa Riemser

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Obvestite svojega zdravnika, če ste noseči ali menite, da ste, preden prejmete zdravilo Tiotepa Riemser. Zdravila Tiotepa Riemser ne smete uporabljati med nosečnostjo.

Ženske in moški, ki uporabljajo zdravilo Tiotepa Riemser, morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovite metode kontracepcije. Moški med zdravljenjem in leto dni po prenehanju zdravljenja ne smejo spočeti otroka.

Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov ženske med zdravljenjem z zdravilom Tiotepa Riemser ne smejo dojiti.

Zdravilo Tiotepa Riemser lahko zmanjša plodnost moških in žensk. Moški bolniki morajo pred začetkom terapije poiskati nasvet za shranjevanje sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zelo verjetno je, da lahko nekateri neželeni učinki tiotepe, kot so omotica, glavobol in zamegljen vid, vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če opazite tovrstne neželene učinke, ne smete upravljati vozil ali strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Tiotepa Riemser

Zdravnik bo izračunal odmerek glede na vašo telesno površino ali telesno maso in vašo bolezen.

Kako se zdravilo Tiotepa Riemser uporablja

Zdravilo Tiotepa Riemser vam bo dal usposobljen zdravstveni delavec, in sicer v obliki intravenske infuzije (kapalne infuzije v veno) po razredčenju posamezne vial. Vsako infundiranje traja 2 do 4 ure.

Pogostost uporabe

Infuzijo boste prejeli vsakih 12 ali 24 ur. Zdravljenje lahko traja do 5 dni. Pogostost uporabe in trajanje zdravljenja sta odvisna od vaše bolezni.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Tiotepa Riemser neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj resni neželeni učinki zdravljenja z zdravilom Tiotepa Riemser ali postopka presaditve lahko vključujejo:

- zmanjšanje števila krvnih celic v obtoku (pričakovani učinek zdravila, ki vas pripravi na transplantacijsko infuzijo);
- okužbo;
- jetrne bolezni, vključno z blokado jetrne vene;
- presadek napade vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju);
- zapleti pri dihanju.

Zdravnik bo redno nadziral vašo krvno sliko in jetrne encime za odkrivanje in obvladovanje teh učinkov.

Drugi neželeni učinki zdravila Tiotepa Riemsers, ki se lahko pojavijo z določeno pogostnostjo, so navedeni v nadaljevanju:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povečana občutljivost za okužbo;
- vnetje celega telesa (sepsa);
- zmanjšano število belih krvnih celic, trombocitov in rdečih krvnih celic (anemija);
- presajene celice napadejo vaše telo (reakcija presadka proti gostitelju);
- omotica, glavobol, zamegljen vid;
- nenadzorovano tresenje telesa (konvulzija);
- občutek ščemenja, pikajoč občutek ali odrevenelost (parestezija);
- delna izguba gibanja;
- zastoj srca;
- slabost, bruhanje, driska;
- vnetje ustne sluznice (mukozitis);
- vzdražen želodec, požiralnik, črevesje;
- vnetje kolona;
- anoreksija, zmanjšan apetit;
- visoka raven glukoze v krvi;
- kožni izpuščaji, srbenje, luščenje kože;
- motnje v barvi kože (ne zamenjajte z zlatenico – glejte spodaj);
- rdečina kože (eritem);
- izpadanje las;
- bolečine v hrbtu in trebuhu, bolečine;
- bolečine v mišicah in sklepih;
- nenormalna električna aktivnost srca (aritmija);
- vnetje pljučnega tkiva;
- povečana jetra;
- spremenjene funkcije organov;
- blokada jetrne vene (venookluzivna bolezen jeter, VOD);
- porumenitev kože in oči (zlatenica);
- motnje sluha;
- limfatična obstrukcija;
- zvišan krvni tlak;
- zvišana raven jetrnih, ledvičnih in prebavnih encimov;
- nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi;
- zvečanje telesne mase;
- vročina, splošna šibkost, mrazenje;
- krvavitev;
- krvavitev iz nosu;
- zatekanje telesa zaradi zastajanja tekočine (edem);
- bolečina ali vnetje na mestu injiciranja;
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis);
- zmanjšano število spermijev;
- nožnična krvavitev;
- odsotnost menstruacije (amenoreja);
- izguba spomina;
- zaostajanje v rasti in pridobivanju telesne mase;
- motnje delovanja mehurja;
- nezadostno proizvodnjo testosterona;
- nezadostno nastajanje ščitničnega hormona;
- zmanjšanja aktivnost hipofize;
- stanje zmedenosti.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba, zmedenost;
- nenormalno nabrekanje navzven ene od arterij v možganih (intrakranialna anevrizma);
- zvišan kreatinin;
- alergijske reakcije;
- okluzija krvne žile (embolija);
- motnje srčnega ritma;
- srčno popuščanje;
- kardiovaskularno popuščanje;
- pomanjkanje kisika;
- nabiranje tekočine v pljučih (pljučni edem);
- krvavitev v pljučih;
- zastoj dihanja;
- kri v urinu (hematurija) in zmerna ledvična insuficienca;
- vnetje sečnega mehurja;
- bolečine pri uriniranju in manjša količina izločenega urina (dizurija in oligurija);
- večja količina dušikovih sestavin v krvi;
- katarakta;
- okvarjeno delovanje jeter;
- možganska krvavitev;
- kašelj;
- zaprtost in želodčne motnje;
- obstrukcija črevesja;
- predrtje želodca;
- spremembe mišičnega tonusa;
- hudo pomanjkanje koordinacije mišičnih gibov;
- modrice zaradi nizkega števila trombocitov;
- menopavzalni simptomi;
- rak (sekundarna primarna malignost);
- nenormalno delovanje možganov;
- neplodnost moških in žensk.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje in luščenje kože (eritrodermična psoriza);
- delirij, živčnost, halucinacije, vznemirjenost;
- razjeda prebavil;
- vnetje srčnega mišičnega tkiva (miokarditis);
- nenormalno stanje srca (kardiomiopatija).

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zvišan krvni tlak v arterijah (krvnih žilah) v pljučih (pljučna arterijska hipertenzija);
- huda poškodba kože (npr. hude razjede, mehurji itd.), ki lahko vključuje celotno površino telesa in je lahko celo življenjsko nevarna;
- poškodba dela možganov (t. i. bela možganovina), ki je lahko celo življenjsko nevarna (levkoencefalopatija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tiotepa Riemser

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali, poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji je zdravilo stabilno 8 ur, če je shranjeno pri temperaturi 2 °C–8 °C.

Po redčenju je zdravilo stabilno 24 ur, če je shranjeno pri temperaturi 2 °C–8 °C, in 4 ure, če je shranjeno pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tiotepa Riemser

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

- Učinkovina je tiotepa. Ena viala vsebuje 15 mg tiotepe. Po rekonstituciji en ml vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

- Učinkovina je tiotepa. Ena viala vsebuje 100 mg tiotepe. Po rekonstituciji en ml vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).
- Zdravilo Tiotepa Riemser ne vsebuje pomožnih snovi.

Izgled zdravila Tiotepa Riemser in vsebina pakiranja

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Tiotepa Riemser je bel kristalinični prašek, na voljo v stekleni viali, ki vsebuje 15 mg tiotepe.

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Tiotepa Riemser je bel kristalinični prašek, na voljo v stekleni viali, ki vsebuje 100 mg tiotepe.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

Proizvajalec

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Eurocept Pharmaceuticals
Pays-Bas/Nederland/Niederlande
Tél/Tel: +31 35 528 8377
info@eurocept.nl

България

Thrive Pharma Ltd.
България
Тел.: +359 2 878 05 43
office@thrivepharmabg.com

Česká republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 513 035 442
info@leram-pharma.cz

Danmark

Abacus Medicine A/S
Danmark
Tlf: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Deutschland
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Eesti

AUXILIA Pharma OÜ
Eesti
Tel: +372 605 00 05
info@auxiliapharma.eu

Ελλάδα

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Γερμανία
Τηλ: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
España
Tel: +34 93 446 60 00

Lietuva

UAB ARMILA
Lietuva
Tel: +370 (0) 5 2777596
info@armila.com

Luxembourg/Luxemburg

Eurocept Pharmaceuticals
Pays-Bas/Nederland/Niederlande
Tél/Tel: +31 35 528 8377
info@eurocept.nl

Magyarország

SANATIS Europe Kft.
Magyarország
Tel.: +36 (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Malta

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Il-Ġermanja
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Nederland

Eurocept Pharmaceuticals
Nederland
Tel: +31 35 528 8377
info@eurocept.nl

Norge

Abacus Medicine A/S
Danmark
Tlf: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Österreich
Tel: +43 (0) 1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska

COPHARMA JOSEPH RAKOTO
Polska
Tel.: +48 691 702 426
joseph.rakoto@copharma.pl

France

Esteve Pharmaceuticals S.A.S
France
Tél: +33 1 42 31 07 10
contact-france@esteve.com

Hrvatska

MEDIS Adria d.o.o.
Hrvatska
Tel: +385 1 2303 446
info@medisadria.hr

Ireland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Germany
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Ísland

Abacus Medicine A/S
Danmörk
Sími: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

Italia

Esteve Pharmaceuticals S.r.l.
Italia
info.italy@esteve.com

Κύπρος

MA Pharmaceuticals Trading Ltd.
Κύπρος
Τηλ: +357 25 587112
regulatory@mapharmagroup.com

Latvija

Auxilia Pharma OÜ
Estija
Tel: +372 605 00 05
info@auxiliapharma.eu

Portugal

Esteve Pharmaceuticals – Laboratório
Farmacêutico, Limitada
Portugal
Tel: +34 93 446 60 00

România

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Germania
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Slovenija

MEDIS d.o.o.
Slovenija
Tel: +386 (0) 1 589 69 00
info@medis.si

Slovenská republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 513 035 442
info@leram-pharma.cz

Suomi/Finland

Abacus Medicine A/S
Tanska
Puh/Tel: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

Sverige

Abacus Medicine A/S
Danmark
Tel: +44 (0) 203 630 1244
amps-medinfo@abacusmedicine.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Germany
Tel: +49 (0) 30 338427-0
info.germany@esteve.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

NAVODILO ZA PRIPRAVO

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
tiotepa

Pred pripravo in uporabo zdravila Tiotepa Riemser preberite to navodilo.

1. PREDSTAVITEV

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Tiotepa Riemser je na voljo kot 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Tiotepa Riemser je na voljo kot 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Zdravilo Tiotepa Riemser je treba pred uporabo rekonstituirati in razredčiti.

2. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE IN RAVNANJE Z ZDRAVILOM

Splošno

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Pri vseh prenosih morate strogo upoštevati aseptične pogoje in po možnosti uporabiti zaščitno komoro z navpičnim laminarnim tokom zraka.

Kot pri drugih citotoksičnih spojinah morate biti pri ravnanju z zdravilom Tiotepa Riemser in pripravi raztopin zdravila Tiotepa Riemser previdni, da se izognete nenamernim stikom s kožo ali sluznico.

Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepi. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo.

Izračun odmerka zdravila Tiotepa Riemser

Zdravilo Tiotepa Riemser se uporablja v različnih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pri bolnikih pred konvencionalno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) za hematološke bolezni ali čvrste tumorje.

O odmerjanju zdravila Tiotepa Riemser se določi pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na vrsto PKMC (avtologna ali alogenska) in bolezen.

Odmerjanje pri odraslih

AVTOLOGNA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m² na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m² (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Priporočeni odmerek je 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 2 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK DOJK

Priporočeni odmerek je od 120 mg/m² na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m² (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m² na dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 3 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

RAK JAJČNIKOV

Priporočeni odmerek je 250 mg/m²/dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 500 mg/m² (13,51 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GERMINALNI TUMORJI

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m² na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m² (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LIMFOM

Priporočeni odmerek pri limfomu je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je 185 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 185 mg/m² (5 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je od 185 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m² na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je 370 mg/m²/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih

AVTOLOGNA PKMC

Čvrsti tumorji

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 150 mg/m² na dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

Priporočeni odmerek je od 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m² na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m² (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ALOGENSKA PKMC

Hematološke bolezni

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, ki se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je od 200 mg/m² na dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

REFRAKTARNA CITOPENIJA

Priporočeni odmerek je 125 mg/m²/dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje tri zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m² (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

GENETSKE BOLEZNI

Priporočeni odmerek je 125 mg/m² na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, ki se daje 2 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Priporočeni odmerek je 250 mg/m² na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m² (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

Rekonstitucija

Tiotepa Riemser 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Tiotepa Riemser se rekonstituira z 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemeti 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

Tiotepa Riemser 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Tiotepa Riemser se rekonstituira z 10 ml sterilne vode za injekcije.

S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemeti 10 ml sterilne vode za injekcije.

Injicirajte vsebino brizge v vialo skozi gumijasti zamašek.

Odstranite brizgo in iglo ter ročno premešajte tako, da vialo večkrat obrnete.

Uporabijo se lahko le brezbarvne raztopine, brez vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine so lahko občasno opalescentne, vendar jih lahko kljub temu uporabite.

Nadaljnje redčenje v infuzijski vrečki

Rekonstituirana raztopina je hipotonična in jo je treba pred uporabo nadalje razredčiti z dodajanjem 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (če je predpisan odmerek večji od 500 mg, uporabite 1000 ml) ali z ustrežno količino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da dosežete končno koncentracijo zdravila Tiotepa Riemser med 0,5 in 1 mg/ml.

Uporaba

Raztopino za infundiranje zdravila Tiotepa Riemser je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev. Raztopine, ki vsebujejo oborino, zavržete.

Raztopino za infundiranje bolnikom je treba odmeriti s pomočjo infuzijskega kompleta, opremljenega z linijskim filtrom, velikosti 0,2 µm. Filtriranje ne spremeni učinkovitosti raztopine.

Zdravilo Tiotepa Riemser se daje aseptično kot 2- do 4-urna infuzija pri sobni temperaturi (okrog 25 °C) in pod običajnimi svetlobnimi pogoji.

Pred in po vsakem infundiranju je treba stalni kateter izprati s približno 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Odstranjevanje

Zdravilo Tiotepa Riemser je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.