

UA/1959 4/02/02
big 18.08.2022

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Thiotepa Riemser 15 mg powder for concentrate for solution for infusion
Thiotepa Riemser 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

thiotepa

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Thiotepa Riemser is and what it is used for
2. What you need to know before you use Thiotepa Riemser
3. How to use Thiotepa Riemser
4. Possible side effects
5. How to store Thiotepa Riemser
6. Contents of the pack and other information

1. What Thiotepa Riemser is and what it is used for

Thiotepa Riemser contains the active substance thiotepa, which belongs to a group of medicines called alkylating agents.

Thiotepa Riemser is used to prepare patients for bone marrow transplantation. It works by destroying bone marrow cells. This enables the transplantation of new bone marrow cells (haematopoietic progenitor cells), which in turn enable the body to produce healthy blood cells. Thiotepa Riemser can be used in adults and children and adolescents.

2. What you need to know before you use Thiotepa Riemser

Do not use Thiotepa Riemser

- if you are allergic to thiotepa,
- if you are pregnant or think you may be pregnant,
- if you are breast-feeding,
- if you are receiving yellow fever vaccination, live virus and bacterial vaccines.

Warning and precautions

You should tell your doctor if you have:

- liver or kidney problems,
- heart or lung problems,
- seizures/fits (epilepsy) or have had them in the past (if treated with phenytoin or fosphenytoin).

Because Thiotepa Riemser destroys bone marrow cells responsible for producing blood cells, regular blood tests will be taken during treatment to check your blood cell counts.

In order to prevent and manage infections, you will be given anti-infectives.

Thiotepa Riemser may cause another type of cancer in the future. Your doctor will discuss this risk with you.

Other medicines and Thiotepa Riemser

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

You must tell your doctor if you are pregnant or you think you may be pregnant before you receive Thiotepa Riemser. You must not use Thiotepa Riemser during pregnancy.

Both women and men using Thiotepa Riemser must use effective contraceptive methods during treatment. Men should not father a child while treated and during the year after cessation of treatment.

It is not known whether this medicinal product is excreted in breast milk. As a precautionary measure, women must not breast-feed during treatment with Thiotepa Riemser.

Thiotepa Riemser can impair male and female fertility. Male patients should seek advice for sperm preservation before therapy is started.

Driving and using machines

It is likely that certain side effects of thiotepa like dizziness, headache and blurred vision could affect your ability to drive and use machines. If you notice such side effects, do not drive or use machines.

3. How to use Thiotepa Riemser

Your doctor will calculate the dose according to your body surface or weight and your disease.

How Thiotepa Riemser is given

Thiotepa Riemser is administered by a qualified healthcare professional as an intravenous infusion (drip in a vein) after dilution of the individual vial. Each infusion will last 2 - 4 hours.

Frequency of administration

You will receive your infusions every 12 or 24 hours. The duration of treatment can last up to 5 days. Frequency of administration and duration of treatment depend on your disease.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The most serious side effects of Thiotepa Riemser therapy or the transplant procedure may include

- decrease in circulating blood cell counts (intended effect of the medicine to prepare you for your transplant infusion)
- infection
- liver disorders including blocking of a liver vein
- the graft attacks your body (graft versus host disease)
- respiratory complications

Your doctor will monitor your blood counts and liver enzymes regularly to detect and manage these events.

Other side effects of Thiotepa Riemser, which may occur with certain frequencies, are listed as follows:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)

- increased susceptibility to infection
- whole-body inflammatory state (sepsis)
- decreased counts of white blood cells, platelets and red blood cells (anaemia)
- the transplanted cells attack your body (graft versus host disease)

- dizziness, headache, blurred vision
- uncontrolled shaking of the body (convulsion)
- sensation of tingling, pricking or numbness (paraesthesia)
- partial loss of movement
- cardiac arrest
- nausea, vomiting, diarrhoea
- inflammation of the mucosa of the mouth (mucositis)
- irritated stomach, gullet, intestine
- inflammation of the colon
- anorexia, decreased appetite
- high glucose in the blood
- skin rash, itching, shedding
- skin colour disorder (do not confuse with jaundice - see below)
- redness of the skin (erythema)
- hair loss
- back and abdominal pain, pain
- muscle and joint pain
- abnormal electrical activity in the heart (arrhythmia)
- inflammation of lung tissue
- enlarged liver
- altered organ function
- blocking of a liver vein (veno-occlusive disease, VOD)
- yellowing of the skin and eyes (jaundice)
- hearing impaired
- lymphatic obstruction
- high blood pressure
- increased liver, renal and digestive enzymes
- abnormal blood electrolytes
- weight gain
- fever, general weakness, chills
- bleeding (haemorrhage)
- nasal bleeding
- general swelling due to fluid retention (oedema)
- pain or inflammation at the injection site
- eye infection (conjunctivitis)
- decreased sperm cell count
- vaginal bleeding
- absence of menstrual periods (amenorrhea)
- memory loss
- delaying in weight and height increase
- bladder disfunction
- underproduction of testosterone
- insufficient production of thyroid hormone
- deficient activity of the pituitary gland
- confusional state

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- anxiety, confusion
- abnormal bulging outward of one of the arteries in the brain (intracranial aneurysm)
- creatinine elevated
- allergic reactions
- occlusion of a blood vessel (embolism)
- heart rhythm disorder
- heart inability
- cardiovascular inability
- oxygen deficiency
- fluid accumulation in the lungs (pulmonary oedema)

- pulmonary bleeding
- respiratory arrest
- blood in the urine (haematuria) and moderate renal insufficiency
- inflammation of the urinary bladder
- discomfort in urination and decrease in urine output (disuria and oliguria)
- increase in the amount of nitrogen components in the blood stream
- cataract
- inability of the liver
- cerebral haemorrhage
- cough
- constipation and upset stomach
- obstruction of the bowel
- perforation of stomach
- changes in muscle tone
- gross lack of coordination of muscle movements
- bruises due to a low platelet count
- menopausal symptoms
- cancer (second primary malignancies)
- abnormal brain function
- male and female infertility

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

- inflammation and exfoliation of the skin (erythrodermic psoriasis)
- delirium, nervousness, hallucination, agitation
- gastrointestinal ulcer
- inflammation of the muscular tissue of the heart (myocarditis)
- abnormal heart condition (cardiomyopathy)

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- increased blood pressure in the arteries (blood vessels) of the lungs (pulmonary arterial hypertension)
- severe skin damage (e.g. severe lesions, bullae, etc.) potentially involving the full body surface which can be even life-threatening
- damage to a component of the brain (the so-called white matter) which can be even life-threatening (leukoencephalopathy)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Thiotepa Riemser

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label, after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store and transport refrigerated (2 °C – 8 °C).
Do not freeze.

After reconstitution the product is stable for 8 hours when stored at 2 °C – 8 °C.

After dilution the product is stable for 24 hours when stored at 2 °C – 8 °C and for 4 hours when stored at 25 °C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What Thiotepa Riemser contains

Thiotepa Riemser 15 mg powder for concentrate for solution for infusion

- The active substance is thiotepa. One vial contains 15 mg thiotepa. After reconstitution, each mL contains 10 mg thiotepa (10 mg/mL).

Thiotepa Riemser 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

- The active substance is thiotepa. One vial contains 100 mg thiotepa. After reconstitution, each mL contains 10 mg thiotepa (10 mg/mL).
- Thiotepa Riemser does not contain any other ingredients.

What Thiotepa Riemser looks like and contents of the pack

Thiotepa Riemser 15 mg powder for concentrate for solution for infusion

Thiotepa Riemser is a white crystalline powder supplied in a glass vial containing 15 mg thiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

Thiotepa Riemser is a white crystalline powder supplied in a glass vial containing 100 mg thiotepa.

Each carton contains 1 vial.

Marketing Authorisation Holder

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Germany

Manufacturer

HWI development GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Danmark
CampusPharma AB
Sverige
Tlf: +46 31 205020
info@campuspharma.se

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

France
KEOCYT
France
Tél: +33 1 42 31 07 10
contact@keocyt.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

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
CampusPharma AB
Sverige
Tlf: +46 31 205020
info@campuspharma.se

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

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

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

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

Ísland

CampusPharma AB
Svíþjóð
Sími: +46 31 205020
info@campuspharma.se

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

CampusPharma AB
Ruotsi
Puh/Tel: +46 31 205020
info@campuspharma.se

Sverige

CampusPharma AB
Sverige
Tel: +46 31 205020
info@campuspharma.se

United Kingdom (Northern Ireland)

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

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

The following information is intended for healthcare professionals only:

PREPARATION GUIDE

Thiotepa Riemser 15 mg powder for concentrate for solution for infusion
Thiotepa Riemser 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
thiotepa

Read this guide prior to the preparation and administration of Thiotepa Riemser.

1. PRESENTATIONThiotepa Riemser 15 mg powder for concentrate for solution for infusion

Thiotepa Riemser is supplied as 15 mg powder for concentrate for solution for infusion.

Thiotepa Riemser 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

Thiotepa Riemser is supplied as 100 mg powder for concentrate for solution for infusion.

Thiotepa Riemser must be reconstituted and diluted prior to administration.

2. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL AND OTHER HANDLING

General

Procedures for proper handling and disposal of anticancer medicinal products should be considered. All transfer procedures require strict adherence to aseptic techniques, preferably employing a vertical laminar flow safety hood.

As with other cytotoxic compounds, caution need to be exercised in handling and preparation of Thiotepa Riemser solutions to avoid accidental contact with skin or mucous membranes. Topical reactions associated with accidental exposure to thiotepa may occur. In fact, the use of gloves is recommended in preparing the solution for infusion. If thiotepa solution accidentally contacts the skin, immediately the skin must be thoroughly washed with soap and water. If thiotepa accidentally contacts mucous membranes, they must be flushed thoroughly with water.

Calculation of dose of Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser is administered at different doses in combination with other chemotherapeutic medicinal products in patients prior to conventional haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) for haematological diseases or solid tumours.

Thiotepa Riemser posology is reported, in adult and paediatric patients, according to the type of HPCT (autologous or allogeneic) and disease.

Posology in adults

AUTOLOGOUS HPCT

Haematological diseases

The recommended dose in haematological diseases ranges from 125 mg/m²/day (3.38 mg/kg/day) to 300 mg/m²/day (8.10 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered from 2 up to 4 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 900 mg/m² (24.32 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

LYMPHOMA

The recommended dose ranges from 125 mg/m²/day (3.38 mg/kg/day) to 300 mg/m²/day (8.10 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered from 2 up to 4 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 900 mg/m² (24.32 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) LYMPHOMA

The recommended dose is 185 mg/m²/day (5 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 2 consecutive days before autologous HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 370 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

MULTIPLE MYELOMA

The recommended dose ranges from 150 mg/m²/day (4.05 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 3 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 750 mg/m² (20.27 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

Solid tumours

The recommended dose in solid tumours ranges from 120 mg/m²/day (3.24 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 2 up to 5 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 800 mg/m² (21.62 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

BREAST CANCER

The recommended dose ranges from 120 mg/m²/day (3.24 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered from 3 up to 5 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 800 mg/m² (21.62 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

CNS TUMOURS

The recommended dose ranges from 125 mg/m²/day (3.38 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 3 up to 4 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 750 mg/m² (20.27 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

OVARIAN CANCER

The recommended dose is 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered in 2 consecutive days before autologous HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 500 mg/m² (13.51 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

GERM CELL TUMOURS

The recommended dose ranges from 150 mg/m²/day (4.05 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 3 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 750 mg/m² (20.27 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

ALLOGENEIC HPCT

Haematological diseases

The recommended dose in haematological diseases ranges from 185 mg/m²/day (5 mg/kg/day) to 481 mg/m²/day (13 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 1 up to 3 consecutive days before allogeneic HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 555 mg/m² (15 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

LYMPHOMA

The recommended dose in lymphoma is 370 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 370 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

MULTIPLE MYELOMA

The recommended dose is 185 mg/m²/day (5 mg/kg/day) as a single daily infusion before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 185 mg/m² (5 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

LEUKAEMIA

The recommended dose ranges from 185 mg/m²/day (5 mg/kg/day) to 481 mg/m²/day (13 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 1 up to 2 consecutive days before allogeneic HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 555 mg/m² (15 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

THALASSEMIA

The recommended dose is 370 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions, administered before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 370 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

Posology in paediatric patients

AUTOLOGOUS HPCT

Solid tumours

The recommended dose in solid tumours ranges from 150 mg/m²/day (6 mg/kg/day) to 350 mg/m²/day (14 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered from 2 up to 3 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 1 050 mg/m² (42 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

CNS TUMOURS

The recommended dose ranges from 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) to 350 mg/m²/day (14 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 3 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 1 050 mg/m² (42 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

ALLOGENEIC HPCT

Haematological diseases

The recommended dose in haematological diseases ranges from 125 mg/m²/day (5 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 1 up to 3 consecutive days before allogeneic HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 375 mg/m² (15 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

LEUKAEMIA

The recommended dose is 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions, administered before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 250 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

THALASSEMIA

The recommended dose ranges from 200 mg/m²/day (8 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions, administered before allogeneic HPCT without exceeding the total maximum cumulative dose of 250 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

REFRACTORY CYTOPENIA

The recommended dose is 125 mg/m²/day (5 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 3 consecutive days before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 375 mg/m² (15 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

GENETIC DISEASES

The recommended dose is 125 mg/m²/day (5 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 2 consecutive days before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 250 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

SICKLE CELL ANAEMIA

The recommended dose is 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions, administered before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 250 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

Reconstitution

Thiotepa Riemser 15 mg powder for concentrate for solution for infusion

Thiotepa Riemser must be reconstituted with 1.5 mL of sterile water for injections.

Using a syringe fitted with a needle, aseptically withdraw 1.5 mL of sterile water for injections.

Thiotepa Riemser 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

Thiotepa Riemser must be reconstituted with 10 mL of sterile water for injections.

Using a syringe fitted with a needle, aseptically withdraw 10 mL of sterile water for injections.

Inject the content of the syringe into the vial through the rubber stopper.

Remove the syringe and the needle and mix manually by repeated inversions.

Only colourless solutions, without any particulate matter, must be used. Reconstituted solutions may occasionally show opalescence; such solutions can still be administered.

Further dilution in the infusion bag

The reconstituted solution is hypotonic and must be further diluted prior to administration with 500 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection (1 000 mL if the dose is higher than 500 mg) or with an appropriate volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) in order to obtain a final Thiotepa Riemser concentration between 0.5 and 1 mg/mL.

Administration

Thiotepa Riemser infusion solution should be inspected visually for particulate matter prior to administration. Solutions containing a precipitate should be discarded.

The infusion solution must be administered to patients using an infusion set equipped with a 0.2 µm in-line filter. Filtering does not alter solution potency.

Thiotepa Riemser should be aseptically administered as a 2 - 4 hours infusion under room temperature (about 25 °C) and normal light conditions.

Prior to and following each infusion, the indwelling catheter line should be flushed with approximately 5 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

Disposal

Thiotepa Riemser is for single use only.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

UA/ 19594/01/01
bip 18.08.2022

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Thiotepa Riemsler 15 mg powder for concentrate for solution for infusion

Thiotepa Riemsler 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Thiotepa Riemsler 15 mg powder for concentrate for solution for infusion

One vial of powder contains 15 mg thiotepa.

After reconstitution with 1.5 mL of water for injections, each mL of solution contains 10 mg thiotepa (10 mg/mL).

Thiotepa Riemsler 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

One vial of powder contains 100 mg thiotepa.

After reconstitution with 10 mL of water for injections, each mL of solution contains 10 mg thiotepa (10 mg/mL).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate).

White crystalline powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Thiotepa Riemsler is indicated, in combination with other chemotherapy medicinal products:

- with or without total body irradiation (TBI), as conditioning treatment prior to allogeneic or autologous haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in haematological diseases in adult and paediatric patients;
- when high dose chemotherapy with HPCT support is appropriate for the treatment of solid tumours in adult and paediatric patients.

4.2 Posology and method of administration

Thiotepa Riemsler administration must be supervised by a physician experienced in conditioning treatment prior to haematopoietic progenitor cell transplantation.

Posology

Thiotepa Riemsler is administered at different doses, in combination with other chemotherapeutic medicinal products, in patients with haematological diseases or solid tumours prior to HPCT.

Thiotepa Riemsler posology is reported, in adult and paediatric patients, according to the type of HPCT (autologous or allogeneic) and disease.

Adults

AUTOLOGOUS HPCT

Haematological diseases

The recommended dose in haematological diseases ranges from 125 mg/m²/day (3.38 mg/kg/day) to 300 mg/m²/day (8.10 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered from 2 up to 4 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 900 mg/m² (24.32 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

LYMPHOMA

The recommended dose ranges from 125 mg/m²/day (3.38 mg/kg/day) to 300 mg/m²/day (8.10 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered from 2 up to 4 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 900 mg/m² (24.32 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) LYMPHOMA

The recommended dose is 185 mg/m²/day (5 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 2 consecutive days before autologous HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 370 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

MULTIPLE MYELOMA

The recommended dose ranges from 150 mg/m²/day (4.05 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 3 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 750 mg/m² (20.27 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

Solid tumours

The recommended dose in solid tumours ranges from 120 mg/m²/day (3.24 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 2 up to 5 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 800 mg/m² (21.62 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

BREAST CANCER

The recommended dose ranges from 120 mg/m²/day (3.24 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered from 3 up to 5 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 800 mg/m² (21.62 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

CNS TUMOURS

The recommended dose ranges from 125 mg/m²/day (3.38 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 3 up to 4 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 750 mg/m² (20.27 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

OVARIAN CANCER

The recommended dose is 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered in 2 consecutive days before autologous HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 500 mg/m² (13.51 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

GERM CELL TUMOURS

The recommended dose ranges from 150 mg/m²/day (4.05 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (6.76 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 3 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 750 mg/m² (20.27 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

ALLOGENEIC HPCT

Haematological diseases

The recommended dose in haematological diseases ranges from 185 mg/m²/day (5 mg/kg/day) to 481 mg/m²/day (13 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 1 up to 3 consecutive days before allogeneic HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 555 mg/m² (15 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

LYMPHOMA

The recommended dose in lymphoma is 370 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 370 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

MULTIPLE MYELOMA

The recommended dose is 185 mg/m²/day (5 mg/kg/day) as a single daily infusion before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 185 mg/m² (5 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

LEUKAEMIA

The recommended dose ranges from 185 mg/m²/day (5 mg/kg/day) to 481 mg/m²/day (13 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 1 up to 2 consecutive days before allogeneic HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 555 mg/m² (15 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

THALASSEMIA

The recommended dose is 370 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions, administered before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 370 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

Paediatric population

AUTOLOGOUS HPCT

Solid tumours

The recommended dose in solid tumours ranges from 150 mg/m²/day (6 mg/kg/day) to 350 mg/m²/day (14 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered from 2 up to 3 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 1 050 mg/m² (42 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

CNS TUMOURS

The recommended dose ranges from 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) to 350 mg/m²/day (14 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 3 consecutive days before autologous HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 1 050 mg/m² (42 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

ALLOGENEIC HPCT

Haematological diseases

The recommended dose in haematological diseases ranges from 125 mg/m²/day (5 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in one or two daily infusions, administered from 1 up to 3 consecutive days before allogeneic HPCT depending on the combination with other chemotherapeutic medicinal products, without exceeding the total maximum cumulative dose of 375 mg/m² (15 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

LEUKAEMIA

The recommended dose is 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions, administered before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 250 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

THALASSEMIA

The recommended dose ranges from 200 mg/m²/day (8 mg/kg/day) to 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions, administered before allogeneic HPCT without exceeding the total maximum cumulative dose of 250 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

REFRACTORY CYTOPENIA

The recommended dose is 125 mg/m²/day (5 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 3 consecutive days before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 375 mg/m² (15 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

GENETIC DISEASES

The recommended dose is 125 mg/m²/day (5 mg/kg/day) as a single daily infusion, administered for 2 consecutive days before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 250 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

SICKLE CELL ANAEMIA

The recommended dose is 250 mg/m²/day (10 mg/kg/day) divided in two daily infusions, administered before allogeneic HPCT, without exceeding the total maximum cumulative dose of 250 mg/m² (10 mg/kg), during the time of the entire conditioning treatment.

Special populations

Renal impairment

Studies in renally impaired patients have not been conducted. As thiotepa and its metabolites are poorly excreted in the urine, dose modification is not recommended in patients with mild or moderate renal insufficiency. However, caution is recommended (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

Thiotepa has not been studied in patients with hepatic impairment. Since thiotepa is mainly metabolised through the liver, caution needs to be exercised when thiotepa is used in patients with pre-existing impairment of liver function, especially in those with severe hepatic impairment. Dose modification is not recommended for transient alterations of hepatic parameters (see section 4.4).

Elderly

The administration of thiotepa has not been specifically investigated in elderly patients. However, in clinical studies, a proportion of patients over the age of 65 received the same cumulative dose as the other patients. No dose adjustment was deemed necessary.

Method of administration

Thiotepa Riemser is for intravenous use. It must be administered by a qualified healthcare professional as a 2 - 4 hours intravenous infusion via a central venous catheter.

Each vial of 15 mg thiotepa must be reconstituted with 1.5 mL of sterile water for injections.

Each vial of 100 mg thiotepa must be reconstituted with 10 mL of sterile water for injections.

The total volume of reconstituted vials to be administered should be further diluted in 500 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection prior to administration (1 000 mL if the dose is higher than 500 mg). In paediatric patients, if the dose is lower than 250 mg, an appropriate volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection may be used in order to obtain a final Thiotepa Riemser concentration between 0.5 and 1 mg/mL. For instructions on reconstitution and further dilution prior to administration, see section 6.6.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

Topical reactions associated with accidental exposure to thiotepa may occur. Therefore, the use of gloves is recommended in preparing the solution for infusion. If thiotepa solution accidentally contacts the skin, the skin must be immediately thoroughly washed with soap and water. If thiotepa accidentally contacts mucous membranes, they must be flushed thoroughly with water (see section 6.6).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance.

Pregnancy and lactation (see section 4.6).

Concomitant use with yellow fever vaccine and with live virus and bacterial vaccines (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

The consequence of treatment with thiotepa at the recommended dose and schedule is profound myelosuppression, occurring in all patients. Severe granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia or any combination thereof may develop. Frequent complete blood counts, including differential white blood cell counts, and platelet counts need to be performed during the treatment and until recovery is achieved. Platelet and red blood cell support, as well as the use of growth factors such as Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), should be employed as medically indicated. Daily white blood cell counts and platelet counts are recommended during therapy with thiotepa and after transplant for at least 30 days.

Prophylactic or empiric use of anti-infectives (bacterial, fungal, viral) should be considered for the prevention and management of infections during the neutropenic period.

Thiotepa has not been studied in patients with hepatic impairment. Since thiotepa is mainly metabolised through the liver, caution needs to be observed when thiotepa is used in patients with pre-existing impairment of liver function, especially in those with severe hepatic impairment. When treating such patients it is recommended that serum transaminase, alkaline phosphatase and bilirubin are monitored regularly following transplant, for early detection of hepatotoxicity.

Patients who have received prior radiation therapy, greater than or equal to three cycles of chemotherapy, or prior progenitor cell transplant may be at an increased risk of hepatic veno-occlusive disease (see section 4.8).

Caution must be used in patients with history of cardiac diseases, and cardiac function must be monitored regularly in patients receiving thiotepa.

Caution must be used in patients with history of renal diseases and periodic monitoring of renal function should be considered during therapy with thiotepa.

Thiotepa might induce pulmonary toxicity that may be additive to the effects produced by other cytotoxic agents (busulfan, fludarabine and cyclophosphamide) (see section 4.8).

Previous brain irradiation or craniospinal irradiation may contribute to severe toxic reactions (e.g. encephalopathy).

The increased risk of a secondary malignancy with thiotepa, a known carcinogen in humans, must be explained to the patient.

Concomitant use with live attenuated vaccines (except yellow fever vaccines), phenytoin and fosphenytoin is not recommended (see section 4.5).

Thiotepa must not be concurrently administered with cyclophosphamide when both medicinal products are present in the same conditioning treatment. Thiotepa Riemser must be delivered after the completion of any cyclophosphamide infusion (see section 4.5).

During the concomitant use of thiotepa and inhibitors of CYP2B6 or CYP3A4, patients should be carefully monitored clinically (see section 4.5).

As most alkylating agents, thiotepa might impair male or female fertility. Male patients should seek for sperm cryopreservation before therapy is started and should not father a child while treated and during the year after cessation of treatment (see section 4.6).

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Specific interactions with thiotepa

Live virus and bacterial vaccines must not be administered to a patient receiving an immunosuppressive chemotherapeutic agent and at least three months must elapse between discontinuation of therapy and vaccination.

Thiotepa appears to be metabolised via CYP2B6 and CYP3A4. Co-administration with inhibitors of CYP2B6 (for example clopidogrel and ticlopidine) or CYP3A4 (for example azole antifungals, macrolides like erythromycin, clarithromycin, telithromycin, and protease inhibitors) may increase the plasma concentrations of thiotepa and potentially decrease the concentrations of the active metabolite TEPA. Co-administration of inducers of cytochrome P450 (such as rifampicin, carbamazepine, phenobarbital) may increase the metabolism of thiotepa leading to increased plasma concentrations of the active metabolite. Therefore, during the concomitant use of thiotepa and these medicinal products, patients should be carefully monitored clinically.

Thiotepa is a weak inhibitor for CYP2B6, and may thereby potentially increase plasma concentrations of substances metabolised via CYP2B6, such as ifosfamide, tamoxifen, bupropion, efavirenz and cyclophosphamide. CYP2B6 catalyses the metabolic conversion of cyclophosphamide to its active form 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP) and co-administration of thiotepa may therefore lead to decreased concentrations of the active 4-OHCP. Therefore, a clinical monitoring should be exercised during the concomitant use of thiotepa and these medicinal products.

Contraindications of concomitant use

Yellow fever vaccine: risk of fatal generalised vaccine-induced disease.

More generally, live virus and bacterial vaccines must not be administered to a patient receiving an immunosuppressive chemotherapeutic agent and at least three months must elapse between discontinuation of therapy and vaccination.

Concomitant use not recommended

Live attenuated vaccines (except yellow fever): risk of systemic, possibly fatal disease. This risk is increased in subjects who are already immunosuppressed by their underlying disease.

An inactivated virus vaccine should be used instead, whenever possible (poliomyelitis).

Phenytoin: risk of exacerbation of convulsions resulting from the decrease of phenytoin digestive absorption by cytotoxic medicinal product or risk of toxicity enhancement and loss of efficacy of the cytotoxic medicinal product due to increased hepatic metabolism by phenytoin.

Concomitant use to take into consideration

Cyclosporine, tacrolimus: excessive immunosuppression with risk of lymphoproliferation.

Alkylating chemotherapeutic agents, including thiotepa, inhibit plasma pseudocholinesterase by 35% to 70%. The action of succinyl-choline can be prolonged by 5 to 15 minutes.

Thiotepa must not be concurrently administered with cyclophosphamide when both medicinal products are present in the same conditioning treatment. Thiotepa Riemser must be delivered after the completion of any cyclophosphamide infusion.

The concomitant use of thiotepa and other myelosuppressive or myelotoxic agents (i.e. cyclophosphamide, melphalan, busulfan, fludarabine, treosulfan) may potentiate the risk of haematologic adverse reactions due to overlapping toxicity profiles of these medicinal products.

Interaction common to all cytotoxic medicinal products

Due to the increase of thrombotic risk in case of malignancy, the use of anticoagulative treatment is frequent. The high intra-individual variability of the coagulation state during malignancy, and the potential interaction between oral anticoagulants and anticancer chemotherapy require, if it is decided to treat the patient with oral anticoagulants, to increase the frequency of the INR (International Normalised Ratio) monitoring.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and a pregnancy test should be performed before treatment is started. Male patients should not father a child while treated and during the year after cessation of treatment (see section 5.3).

Pregnancy

There are no data on the use of thiotepa during pregnancy. In pre-clinical studies thiotepa, as most alkylating agents, has been shown to cause embryofetal lethality and teratogenicity (see section 5.3). Therefore, thiotepa is contraindicated during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether thiotepa/metabolites are excreted in human milk. Due to its pharmacological properties and its potential toxicity for breast-fed newborns/infants, breast-feeding is contraindicated during treatment with thiotepa.

Fertility

As most alkylating agents, thiotepa might impair male and female fertility. Male patients should seek for sperm cryopreservation before therapy is started (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Thiotepa Riemser has major influence on the ability to drive and use machines. It is likely that certain adverse reactions of thiotepa like dizziness, headache and blurred vision could affect these functions.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of thiotepa has been examined through a review of adverse events reported in published data from clinical studies. In these studies, a total of 6 588 adult patients and 902 paediatric patients received thiotepa for conditioning treatment prior to haematopoietic progenitor cell transplantation.

Serious toxicities involving the haematologic, hepatic and respiratory systems were considered as expected consequences of the conditioning regimen and transplant process. These include infection and Graft-versus host disease (GvHD) which, although not directly related, were the major causes of morbidity and mortality, especially in allogeneic HPCT.

The most frequently adverse reactions reported in the different conditioning treatments including thiotepa are: infections, cytopenia, acute GvHD and chronic GvHD, gastrointestinal disorders, haemorrhagic cystitis, and mucosal inflammation.

Leukoencephalopathy

Cases of leukoencephalopathy have been observed following treatment with thiotepa in adult and paediatric patients with multiple previous chemotherapies, including methotrexate and radiotherapy. Some cases had a fatal outcome.

Tabulated list of adverse reactions

Adults

The adverse reactions considered at least possibly related to conditioning treatment including thiotepa, reported in adult patients as more than an isolated case, are listed below by system organ class and by frequency. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$) very rare ($< 1/10\ 000$), not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Infections and infestations	Infection susceptibility increased Sepsis		Toxic shock syndrome	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)		Treatment related second malignancy		
Blood and lymphatic system disorders	Leukopenia Thrombocytopenia Febrile neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia			
Immune system disorders	Acute graft versus host disease Chronic graft versus host disease	Hypersensitivity		
Endocrine disorders		Hypopituitarism		
Metabolism and nutrition disorders	Anorexia Decreased appetite Hyperglycaemia			
Psychiatric disorders	Confusional state Mental status changes	Anxiety	Delirium Nervousness Hallucination Agitation	
Nervous system disorders	Dizziness Headache Vision blurred Encephalopathy Convulsion Paraesthesia	Intracranial aneurysm Extrapyramidal disorder Cognitive disorder Cerebral haemorrhage		Leuko-encephalopathy
Eye disorders	Conjunctivitis	Cataract		
Ear and labyrinth disorders	Hearing impaired Ototoxicity Tinnitus			

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Cardiac disorders	Arrhythmia	Tachycardia Cardiac failure	Cardiomyopathy Myocarditis	
Vascular disorders	Lymphoedema Hypertension	Haemorrhage Embolism		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Idiopathic pneumonia syndrome Epistaxis	Pulmonary oedema Cough Pneumonitis	Hypoxia	
Gastrointestinal disorders	Nausea Stomatitis Oesophagitis Vomiting Diarrhoea Dyspepsia Abdominal pain Enteritis Colitis	Constipation Gastrointestinal perforation Ileus	Gastrointestinal ulcer	
Hepatobiliary disorders	Venoocclusive liver disease Hepatomegaly Jaundice			
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash Pruritus Alopecia	Erythema	Pigmentation disorder Erythrodermic psoriasis	Severe toxic skin reactions including cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain Myalgia Arthralgia			
Renal and urinary disorders	Cystitis haemorrhagic	Dysuria Oliguria Renal failure Cystitis Haematuria		
Reproductive system and breast disorders	Azoospermia Amenorrhoea Vaginal haemorrhage	Menopausal symptoms Infertility female Infertility male		
General disorders and administration site conditions	Pyrexia Asthenia Chills Generalised oedema Injection site inflammation Injection site pain Mucosal inflammation	Multi-organ failure Pain		

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Investigation	Weight increased Blood bilirubin increased Transaminases increased Blood amylase increased	Blood creatinine increased Blood urea increased Gamma-glutamyltransferase increased Blood alkaline phosphatase increased Aspartate aminotransferase increased		

Paediatric population

The adverse reactions considered at least possibly related to conditioning treatment including thiotepa, reported in paediatric patients as more than an isolated case, are listed below by system organ class and by frequency. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$) very rare ($< 1/10\ 000$), not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Very common	Common	Not known
Infections and infestations	Infection susceptibility increased Sepsis	Thrombocytopenic purpura	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)		Treatment related second malignancy	
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia Febrile neutropenia Anaemia Pancytopenia Granulocytopenia		
Immune system disorders	Acute graft versus host disease Chronic graft versus host disease		
Endocrine disorders	Hypopituitarism Hypogonadism Hypothyroidism		
Metabolism and nutrition disorders	Anorexia Hyperglycaemia		
Psychiatric disorders	Mental status changes	Mental disorder due to a general medical condition	
Nervous system disorders	Headache Encephalopathy Convulsion Cerebral haemorrhage Memory impairment Paresis	Ataxia	Leuko-encephalopathy
Ear and labyrinth disorders	Hearing impaired		

System organ class	Very common	Common	Not known
Cardiac disorders	Cardiac arrest	Cardiovascular insufficiency Cardiac failure	
Vascular disorders	Haemorrhage	Hypertension	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pneumonitis	Idiopathic pneumonia syndrome Pulmonary haemorrhage Pulmonary oedema Epistaxis Hypoxia Respiratory arrest	Pulmonary arterial hypertension
Gastrointestinal disorders	Nausea Stomatitis Vomiting Diarrhoea Abdominal pain	Enteritis Intestinal obstruction	
Hepatobiliary disorders	Venoocclusive liver disease	Liver failure	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash Erythema Desquamation Pigmentation disorder		Severe toxic skin reactions including cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Growth retardation		
Renal and urinary disorders	Bladder disorders	Renal failure Cystitis haemorrhagic	
General disorders and administration site conditions	Pyrexia Mucosal inflammation Pain Multi-organ failure		
Investigation	Blood bilirubin increased Transaminases increased Blood creatinine increased Aspartate aminotransferase increased Alanine aminotransferase increased	Blood urea increased Blood electrolytes abnormal Prothrombin time ratio increased	

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no experience with overdoses of thiotepa. The most important adverse reactions expected in case of overdose is myeloablation and pancytopenia.

There is no known antidote for thiotepa.

The haematological status needs to be closely monitored and vigorous supportive measures instituted as medically indicated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, alkylating agents, ATC code: L01AC01

Mechanism of action

Thiotepa is a polyfunctional cytotoxic agent related chemically and pharmacologically to the nitrogen mustard. The radiomimetic action of thiotepa is believed to occur through the release of ethylene imine radicals that, as in the case of irradiation therapy, disrupt the bonds of DNA, e.g. by alkylation of guanine at the N-7, breaking the linkage between the purine base and the sugar and liberating alkylated guanine.

Clinical safety and efficacy

The conditioning treatment must provide cytoreduction and ideally disease eradication. Thiotepa has marrow ablation as its dose-limiting toxicity, allowing significant dose escalation with the infusion of autologous HPCT. In allogeneic HPCT, the conditioning treatment must be sufficiently immunosuppressive and myeloablative to overcome host rejection of the graft. Due to its highly myeloablative characteristics, thiotepa enhances recipient immunosuppression and myeloablation, thus strengthening engraftment; this compensates for the loss of the GvHD-related GvL effects. As alkylating agent, thiotepa produces the most profound inhibition of tumour cell growth *in vitro* with the smallest increase in medicinal product concentration. Due to its lack of extramedullary toxicity despite dose escalation beyond myelotoxic doses, thiotepa has been used for decades in combination with other chemotherapy medicinal products prior to autologous and allogeneic HPCT.

The results of published clinical studies supporting the efficacy of thiotepa are summarised:

AUTOLOGOUS HPCT

Haematological diseases

Engraftment: Conditioning treatments including thiotepa have proved to be myeloablative.

Disease free survival (DFS): An estimated 43% at five years has been reported, confirming that conditioning treatments containing thiotepa following autologous HPCT are effective therapeutic strategies for treating patients with haematological diseases.

Relapse: In all conditioning treatments containing thiotepa, relapse rates at more than 1 year have been reported as being 60% or lower, which was considered by the physicians as the threshold to prove efficacy. In some of the conditioning treatments evaluated, relapse rates lower than 60% have also been reported at 5 years.

Overall survival (OS): OS ranged from 29% to 87% with a follow-up ranging from 22 up to 63 months.

Regimen related mortality (RRM) and transplant related mortality (TRM): RRM values ranging from 2.5% to 29% have been reported. TRM values ranged from 0% to 21% at 1 year, confirming the safety of the conditioning treatment including thiotepa for autologous HPCT in adult patients with haematological diseases.

Solid tumours

Engraftment: Conditioning treatments including thiotepa have proved to be myeloablative.

Disease free survival (DFS): Percentages reported with follow-up periods of more than 1 year confirm that conditioning treatments containing thiotepa following autologous HPCT are effective choices for treating patients with solid tumours.

Relapse: In all conditioning treatments containing thiotepa, relapse rates at more than 1 year have been reported as being lower than 60%, which was considered by the physicians as the threshold to prove efficacy. In some cases, relapse rates of 35% and of 45% have been reported at 5 years and 6 years respectively.

Overall survival: OS ranged from 30% to 87% with a follow-up ranging from 11.7 up to 87 months. *Regimen related mortality (RRM)* and *transplant related mortality (TRM):* RRM values ranging from 0% to 2% have been reported. TRM values ranged from 0% to 7.4% confirming the safety of the conditioning treatment including thiotepa for autologous HPCT in adult patients with solid tumours.

ALLOGENEIC HPCT

Haematological diseases

Engraftment: Engraftment has been achieved (92%-100%) in all reported conditioning treatments and it was considered to occur at the expected time. Therefore it can be concluded that conditioning treatments including thiotepa are myeloablative.

GvHD (graft versus host disease): all conditioning treatments evaluated assured a low incidence of acute GvHD grade III-IV (from 4% to 24%).

Disease free survival (DFS): Percentages reported with follow-up periods of more than 1 year and up to 5 years confirm that conditioning treatments containing thiotepa following allogeneic HPCT are effective choices for treating patients with haematological diseases.

Relapse: In all conditioning treatments containing thiotepa, relapse rates at more than 1 year have been reported as being lower than 40% (which was considered by the physicians as the threshold to prove efficacy). In some cases, relapse rates lower than 40% have also been reported at 5 years and 10 years.

Overall survival: OS ranged from 31% to 81% with a follow-up ranging from 7.3 up to 120 months.

Regimen related mortality (RRM) and *transplant related mortality (TRM):* low values have been reported, confirming the safety of the conditioning treatments including thiotepa for allogeneic HPCT in adult patients with haematological diseases.

Paediatric population

AUTOLOGOUS HPCT

Solid tumours

Engraftment: It has been achieved with all reported conditioning regimens including thiotepa.

Disease free survival (DFS): With a follow-up of 36 to 57 months, DFS ranged from 46% to 70% in the reported studies. Considering that all patients were treated for high risk solid tumours, DFS results confirm that conditioning treatments containing thiotepa following autologous HPCT are effective therapeutic strategies for treating paediatric patients with solid tumours.

Relapse: In all the reported conditioning regimens containing thiotepa, relapse rates at 12 to 57 months ranged from 33% to 57%. Considering that all patients suffer of recurrence or poor prognosis solid tumours, these rates support the efficacy of conditioning regimens based on thiotepa.

Overall survival (OS): OS ranged from 17% to 84% with a follow-up ranging from 12.3 up to 99.6 months.

Regimen related mortality (RRM) and *transplant related mortality (TRM):* RRM values ranging from 0% to 26.7% have been reported. TRM values ranged from 0% to 18% confirming the safety of the conditioning treatments including thiotepa for autologous HPCT in paediatric patients with solid tumours.

ALLOGENEIC HPCT

Haematological diseases

Engraftment: It has been achieved with all evaluated conditioning regimens including thiotepa with a success rate of 96% - 100%. The haematological recovery is in the expected time.

Disease free survival (DFS): Percentages of 40% - 75% with follow-up of more than 1 year have been reported. DFS results confirm that conditioning treatment containing thiotepa following allogeneic HPCT are effective therapeutic strategies for treating paediatric patients with haematological diseases.

Relapse: In all the reported conditioning regimens containing thiotepa, the relapse rate was in the range of 15% - 44%. These data support the efficacy of conditioning regimens based on thiotepa in all haematological diseases.

Overall survival (OS): OS ranged from 50% to 100% with a follow-up ranging from 9.4 up to 121 months.

Regimen related mortality (RRM) and *transplant related mortality (TRM):* RRM values ranging from 0% to 2.5% have been reported. TRM values ranged from 0% to 30% confirming the safety of the

conditioning treatment including thiotepa for allogeneic HPCT in paediatric patients with haematological diseases.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Thiotepa is unreliably absorbed from the gastrointestinal tract: acid instability prevents thiotepa from being administered orally.

Distribution

Thiotepa is a highly lipophilic compound. After intravenous administration, plasma concentrations of the active substance fit a two compartment model with a rapid distribution phase. The volume of distribution of thiotepa is large and it has been reported as ranging from 40.8 L/m² to 75 L/m², indicating distribution to total body water. The apparent volume of distribution of thiotepa appears independent of the administered dose. The fraction unbound to proteins in plasma is 70-90%; insignificant binding of thiotepa to gamma globulin and minimal albumin binding (10-30%) has been reported.

After intravenous administration, CSF medicinal product exposure is nearly equivalent to that achieved in plasma; the mean ratio of AUC in CSF to plasma for thiotepa is 0.93. CSF and plasma concentrations of TEPA, the first reported active metabolite of thiotepa, exceed the concentrations of the parent compound.

Biotransformation

Thiotepa undergoes rapid and extensive hepatic metabolism and metabolites could be detected in urine within 1 hour after infusion. The metabolites are active alkylating agents but the role they play in the antitumor activity of thiotepa remains to be elucidated. Thiotepa undergoes oxidative desulphuration via the cytochrome P450 CYP2B and CYP3A isoenzyme families to the major and active metabolite TEPA (triethylenephosphoramidate). The total excreted amount of thiotepa and its identified metabolites accounts for 54-100% of the total alkylating activity, indicating the presence of other alkylating metabolites. During conversion of GSH conjugates to N-acetylcysteine conjugates, GSH, cysteinylglycine, and cysteine conjugates are formed. These metabolites are not found in urine, and, if formed, are probably excreted in bile or as intermediate metabolites rapidly converted into thiotepa-mercapturate.

Elimination

The total clearance of thiotepa ranged from 11.4 to 23.2 L/h/m². The elimination half-life varied from 1.5 to 4.1 hours. The identified metabolites TEPA, monochlorotepa and thiotepa-mercapturate are all excreted in the urine. Urinary excretion of thiotepa and TEPA is nearly complete after 6 and 8 hours respectively. The mean urinary recovery of thiotepa and its metabolites is 0.5% for the unchanged medicinal product and monochlorotepa, and 11% for TEPA and thiotepa-mercapturate.

Linearity/non-linearity

There is no clear evidence of saturation of metabolic clearance mechanisms at high doses of thiotepa.

Special populations

Paediatric population

The pharmacokinetics of high dose thiotepa in children between 2 and 12 years of age do not appear to vary from those reported in children receiving 75 mg/m² or adults receiving similar doses.

Renal impairment

The effects of renal impairment on thiotepa elimination have not been assessed.

Hepatic impairment

The effects of hepatic impairment on thiotepa metabolism and elimination have not been assessed.

5.3 Preclinical safety data

No conventional acute and repeat dose toxicity studies were performed.

Thiotepa was shown to be genotoxic *in vitro* and *in vivo*, and carcinogenic in mice and rats.

Thiotepa was shown to impair fertility and interfere with spermatogenesis in male mice, and to impair ovarian function in female mice. It was teratogenic in mice and in rats, and foeto-lethal in rabbits.

These effects were seen at doses lower than those used in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

None.

6.2 Incompatibilities

Thiotepa Riemser is unstable in acid medium.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

18 months.

After reconstitution

Chemical and physical in-use stability after reconstitution has been demonstrated for 8 hours when stored at 2 °C - 8 °C.

After dilution

Chemical and physical in-use stability after dilution has been demonstrated for 24 hours when stored at 2 °C - 8 °C and for 4 hours when stored at 25 °C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately after dilution. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than the above mentioned conditions when dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store and transport refrigerated (2 °C – 8 °C).

Do not freeze.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Thiotepa Riemser 15 mg powder for concentrate for solution for infusion

Type I clear glass vial with a bromobutyl stopper, containing 15 mg thiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

Type I clear glass vial with a bromobutyl stopper, containing 100 mg thiotepa.

Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation of Thiotepa Riemser

Procedures for proper handling and disposal of anticancer medicinal products must be considered. All transfer procedures require strict adherence to aseptic techniques, preferably employing a vertical laminar flow safety hood.

As with other cytotoxic compounds, caution needs to be exercised in handling and preparation of Thiotepa Riemser solutions to avoid accidental contact with skin or mucous membranes. Topical reactions associated with accidental exposure to thiotepa may occur. In fact, the use of gloves is recommended in preparing the solution for infusion. If thiotepa solution accidentally contacts the skin, the skin must be immediately and thoroughly washed with soap and water. If thiotepa accidentally contacts mucous membranes, they must be flushed thoroughly with water.

Reconstitution

Thiotepa Riemser 15 mg powder for concentrate for solution for infusion

Thiotepa Riemser must be reconstituted with 1.5 mL of sterile water for injections.

Using a syringe fitted with a needle, aseptically withdraw 1.5 mL of sterile water for injections.

Thiotepa Riemser 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

Thiotepa Riemser must be reconstituted with 10 mL of sterile water for injections.

Using a syringe fitted with a needle, aseptically withdraw 10 mL of sterile water for injections.

Inject the content of the syringe into the vial through the rubber stopper.

Remove the syringe and the needle and mix manually by repeated inversions.

Only colourless solutions, without any particulate matter, must be used. Reconstituted solutions may occasionally show opalescence; such solutions can still be administered.

Further dilution in the infusion bag

The reconstituted solution is hypotonic and must be further diluted prior to administration with 500 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection (1 000 mL if the dose is higher than 500 mg) or with an appropriate volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) in order to obtain a final Thiotepa Riemser concentration between 0.5 and 1 mg/mL.

Administration

Thiotepa Riemser infusion solution should be inspected visually for particulate matter prior to administration. Solutions containing a precipitate should be discarded.

Prior to and following each infusion, the indwelling catheter line should be flushed with approximately 5 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

The infusion solution must be administered to patients using an infusion set equipped with a 0.2 µm in-line filter. Filtering does not alter solution potency.

Disposal

Thiotepa Riemser is for single use only.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/21/1536/001

EU/1/21/1536/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 March 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

UA/19594/01/01
вир 18.08.2022

A. ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу: Інформація для користувача

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій
Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Тіотепа

Перш ніж почати приймати ці ліки, уважно прочитайте всю цю інструкцію, оскільки в ній міститься важлива для Вас інформація.

- Збережіть цю інструкцію. Можливо, Вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у Вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря. До таких належать будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Див. Розділ 4.

Що міститься в цій інструкції

1. Що таке препарат Тіотепа Рімсер і для чого він використовується
2. Що Вам потрібно знати, перш ніж приймати препарат Тіотепа Рімсер
3. Як використовувати препарат Тіотепа Рімсер
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати препарат Тіотепа Рімсер
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке препарат Тіотепа Рімсер і для чого він використовується

Препарат Тіотепа Рімсер містить активну речовину тіотепу, яка відноситься до групи ліків, які називають алкілюючими агентами.

Препарат Тіотепа Рімсер використовується для підготовки пацієнтів до трансплантації кісткового мозку. Він працює, руйнуючи клітини кісткового мозку. Це дозволяє трансплантувати нові клітини кісткового мозку (гемопоетичні прогеніторні клітини), які, в свою чергу, дозволяють організму виробляти здорові клітини крові.

Препарат Тіотепа Рімсер може застосовуватися як у дорослих, так і у дітей і підлітків.

2. Що Вам потрібно знати, перш ніж приймати препарат Тіотепа Рімсер

Не використовуйте препарат Тіотепа Рімсер

- якщо у Вас алергія на тіотепу,
- якщо Ви вагітні або думаєте, що можете бути вагітні,
- якщо Ви годуєте грудьми,
- якщо Ви проходитье вакцинацію від жовтої лихоманки, вводили живі вірусні та бактеріальні вакцини.

Особливі вказівки і запобіжні заходи

Ви повинні повідомити свого лікаря, якщо у Вас:

- захворювання печінки або нирок;
- проблеми з серцем або легенями;
- поточні судоми/напади (епілепсія) або в анамнезі (при лікуванні фенітоїном або фосфенітоїном).

Оскільки препарат Тіотепа Рімсер руйнує клітини кісткового мозку, що відповідають за вироблення клітин крові, під час лікування будуть регулярно здаватися аналізи крові для перевірки кількості клітин крові.

Для профілактики та лікування інфекцій Вам буде призначено протиінфекційні препарати.

Препарат Тіотепа Рімсер може викликати інший тип раку в майбутньому. Ваш лікар обговорить з Вами цей ризик.

Інші лікарські засоби і препарат Тіотепа Рімсер

Повідомте свого лікаря, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або могли б приймати будь-які інші лікарські засоби.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Ви повинні повідомити свого лікаря, якщо Ви вагітні або вважаєте, що можете завагітніти, перш ніж приймати препарат Тіотепа Рімсер. Ви не повинні приймати препарат Тіотепа Рімсер під час вагітності.

Як жінки, так і чоловіки, які застосовують препарат Тіотепа Рімсер, повинні використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування. Пацієнти чоловічої статі не повинні зачатися дитину під час лікування та протягом року після припинення лікування.

Невідомо, чи виділяється цей лікарський засіб з грудним молоком. В якості запобіжного заходу жінки не повинні годувати грудьми під час лікування препаратом Тіотепа Рімсер.

Препарат Тіотепа Рімсер може погіршувати чоловічу і жіночу фертильність. Пацієнтам чоловічої статі слід звернутися за консультацією щодо збереження сперми до початку терапії.

Вплив на здатність керувати транспортним засобом і використовувати різні механізми

Цілком імовірно, що деякі побічні ефекти препарату Тіотепа, такі як запаморочення, головний біль і погіршення зору, можуть вплинути на Вашу здатність керувати транспортним засобом і використовувати різні механізми. Якщо Ви помітили такі побічні ефекти, не сідайте за кермо і не використовуйте механізми.

3. Як використовувати препарат Тіотепа Рімсер

Ваш лікар розрахує дозу відповідно до поверхні або ваги Вашого тіла і Вашого захворювання.

Режим застосування препарату Тіотепа Рімсер

Препарат Тіотепа Рімсер вводиться кваліфікованим медичним працівником у вигляді внутрішньовенної інфузії (крапельно у вену) після розведення індивідуального флакона. Кожна інфузія триватиме 2-4 години.

Частота введення

Вам робитимуть інфузії кожні 12 або 24 години. Тривалість лікування може тривати до 5 днів. Частота введення і тривалість лікування залежать від Вашого захворювання.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може спричинити побічні ефекти, хоча вони спостерігаються не у всіх пацієнтів.

Найбільш серйозні побічні ефекти терапії препаратом Тіотепа Рімсер або процедури трансплантації можуть включати

- зниження кількості циркулюючих клітин крові (передбачуваний ефект ліків для підготовки Вас до інфузії трансплантата)
- інфекція
- захворювання печінки, включаючи закупорку печінкової вени
- трансплантат атакує Ваш організм (реакція «трансплантат проти господаря»)
- респіраторні ускладнення

Ваш лікар буде регулярно контролювати показники Вашої крові і печінкових ферментів, щоб виявляти і контролювати ці події.

Інші побічні ефекти терапії препаратом Тіотепа Рімсер, які можуть виникати з певною частотою, зазначені наступним чином:

Дуже часті побічні ефекти (можуть вражати більше 1 з 10 осіб)

- підвищена сприйнятливості до інфекції
- запальний стан всього тіла (сепсис)
- зниження кількості лейкоцитів, тромбоцитів та еритроцитів (анемія)
- пересаджені клітини атакують Ваш організм (реакція «трансплантат проти господаря»)

- запаморочення, головний біль, затуманений зір
- неконтрольоване тремтіння тіла (судоми)
- відчуття поколювання, пощипування або оніміння (парестезія)
- часткова втрата рухливості
- зупинка серця
- нудота, блювота, діарея
- запалення слизової оболонки порожнини рота (мукозит)
- подразнення шлунка, стравоходу, кишечника
- запалення товстої кишки
- анорексія, зниження апетиту
- високий рівень глюкози в крові
- шкірний висип, свербіж, лущення
- зміна кольору шкіри (не плутайте з жовтяницею - див. нижче)
- почервоніння шкіри (еритема)
- випадання волосся
- біль у спині та животі, біль
- біль у м'язах і суглобах
- аномальна електрична активність в серці (аритмія)
- запалення легеневої тканини
- збільшення печінки
- змінена функція органу
- закупорка печінкової вени (вено-оклюзійна хвороба, BOX)
- пожовтіння шкіри і очей (жовтяниця)
- порушення слуху
- лімфатична непрохідність
- високий кров'яний тиск
- підвищений вміст печінкових, ниркових і травних ферментів
- аномальний рівень електролітів у крові
- збільшення ваги
- лихоманка, загальна слабкість, озноб
- кровотеча (крововилив)
- носова кровотеча
- загальний набряк через затримку рідини (набряк)
- біль або запалення в місці ін'єкції
- очна інфекція (кон'юнктивіт)
- зниження кількості сперматозоїдів
- вагінальна кровотеча
- відсутність менструацій (аменорея)
- втрата пам'яті
- затримка в збільшенні ваги і росту
- дисфункція сечового міхура
- недостатнє вироблення тестостерону
- недостатнє вироблення гормону щитовидної залози
- недостатня активність гіпофіза
- сплутаність свідомості

Часті побічні ефекти (можуть вражати до 1 з 10 осіб)

- тривожність, розгубленість
- аномальне випинання назовні однієї з артерій головного мозку (внутрішньочерепна аневризма)
- підвищений рівень креатиніну
- алергічні реакції
- закупорка кровоносної судини (емболія)
- порушення серцевого ритму
- серцева недостатність
- серцево-судинна недостатність
- киснева недостатність
- скупчення рідини в легенях (набряк легенів)

- легенева кровотеча
- зупинка дихання
- кров у сечі (гематурія) і помірна ниркова недостатність
- запалення сечового міхура
- дискомфорт при сечовипусканні і зниження діурезу (дизурія і олігурія)
- збільшення кількості азотистих компонентів в кровотоці
- катаракта
- нездатність печінки
- крововилив в мозок
- кашель
- закріп і розлад шлунка
- непрохідність кишечника
- перфорація шлунка
- зміни в м'язовому тонусі
- груба відсутність координації м'язових рухів
- синці через низьку кількість тромбоцитів
- симптоми менопаузи
- рак (вторинні первинні злоякісні новоутворення)
- аномальна функція мозку
- чоловіче і жіноче безпліддя

Нечасті побічні ефекти (можуть вражати до 1 з 100 осіб)

- запалення і лущення шкіри (еритродермічний псоріаз)
- марення, нервозність, галюцинації, збудження
- шлунково-кишкова виразка
- запалення м'язової тканини серця (міокардит)
- аномальний стан серця (кардіоміопатія)

Невідома частота (частота не може бути оцінена за наявними даними)

- підвищений кров'яний тиск в артеріях (кровоносних судинах) легенів (легенева артеріальна гіпертензія)
- серйозні пошкодження шкіри (наприклад, серйозні пошкодження, булли і т.д.), які потенційно зачіпають всю поверхню тіла, які можуть бути навіть небезпечними для життя.
- пошкодження компонента мозку (так званої білої речовини), яке може бути навіть небезпечним для життя (лейкоенцефалопатія)

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або медсестри. До таких належать будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через національну систему звітності, зазначену в додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпечність цього препарату.

5. Як зберігати препарат Тіотеп Рімсер

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці і флаконі після знаку EXP. Термін придатності стосується останнього дня цього місяця.

Зберігати і транспортувати в холодильнику (2°C – 8°C).
Не заморожувати.

Після відновлення продукт стабільний протягом 8 годин при зберіганні при температурі від 2°C до 8°C.

Після розведення продукт стабільний протягом 24 годин при зберіганні при температурі від 2°C до 8°C і протягом 4 годин при зберіганні при 25°C. З мікробіологічної точки зору продукт слід використовувати негайно.

Будь-які невикористані лікарські засоби або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить препарат Тіотепа Рімсер

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

- Діючою речовиною є тіотепа. Один флакон містить 15 мг препарату Тіотепа. Після відновлення кожен мл містить 10 мг тіотепа (10 мг/мл).

Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

- Діючою речовиною є тіотепа. Один флакон містить 100 мг препарату Тіотепа. Після відновлення кожен мл містить 10 мг тіотепа (10 мг/мл).

- Тіотепа Рімсер не містить ніяких інших інгредієнтів.

Як виглядає Тіотепа Рімсер та вміст упаковки

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Тіотепа Рімсер — це білий кристалічний порошок, що поставляється в скляному флаконі, що містить 15 мг тіотепа.

Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Тіотепа Рімсер — це білий кристалічний порошок, що поставляється в скляному флаконі, що містить 100 мг тіотепа. Кожна коробка містить 1 флакон.

ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Гогенцоллерндамм 150-151
14199 Берлін
Німеччина

Виробник

HWI development GmbH
Штрассбургер Штр. 77
77767 Аппенвайер
Німеччина

Для отримання будь-якої інформації про цей лікарський засіб, будь ласка, зв'яжіться з місцевим представником власника Реєстраційного посвідчення:

Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxemburg

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

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

Danmark
CampusPharma AB
Sverige
Tlf: +46 31 205020
info@campuspharma.se

Німеччина
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Німеччина
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

Франція
КЕОСҮТ
Франція
Тél: +33 1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

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

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

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 CampusPharma
AB
Sverige
Tlf: +46 31 205020
info@campuspharma.se

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

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

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

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

Ísland

CampusPharma AB
Svíþjóð
Sími: +46 31 205020
info@campuspharma.se

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

CampusPharma AB
Ruotsi
Puh/Tel: +46 31 205020
info@campuspharma.se

Sverige CampusPharma

AB
Sverige
Tel: +46 31 205020
info@campuspharma.se

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Остання редакція цієї інструкції станом на {MM.PPPP}.

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.

Наведена нижче інформація призначена тільки для медичних працівників:

ІНСТРУКЦІЯ З ПРИГОТУВАННЯ

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій
Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій
Тіотепа

Прочитайте цю інструкцію перед приготуванням і застосуванням препарату Тіотепа Рімсер.

1. ДЕМОНСТРАЦІЯ

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій
Тіотепа Рімсер поставляється у вигляді порошку по 15 мг для приготування концентрату для розчину для інфузій.

Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій
Тіотепа Рімсер поставляється у вигляді порошку по 100 мг для приготування концентрату для розчину для інфузій.

Перед введенням Тіотепа Рімсер необхідно відновити і розбавити.

2. ОСОБЛИВІ ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ПРИ УТИЛІЗАЦІЇ ТА ІНШОМУ ПОВОДЖЕННІ

Загальна інформація

Необхідно розглянути процедури належного поводження з протипухлинними лікарськими засобами та їх утилізації. Всі процедури перенесення вимагають суворого дотримання асептичних технологій, переважно з використанням захисного ковпака з вертикальним ламінарним потоком.

Як і у випадку з іншими цитотоксичними сполуками, необхідно дотримуватися обережності при поводженні і приготуванні розчинів препарату Тіотепа Рімсер, щоб уникнути випадкового контакту зі шкірою або слизовими оболонками. Можуть виникнути місцеві реакції, пов'язані з випадковим впливом препарату Тіотепа. Тому при приготуванні розчину для інфузії рекомендується використовувати рукавички. При випадковому попаданні розчину препарату Тіотепа на шкіру необхідно негайно ретельно промити шкіру водою з милом. Якщо препарат Тіотепа випадково потрапить на слизові оболонки, їх необхідно ретельно промити водою.

Розрахунок дози препарату Тіотепа Рімсер

Тіотепа Рімсер призначається в різних дозах в комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами пацієнтам перед традиційною трансплантацією гемопоетичних прогеніторних клітин (НРСТ) при гематологічних захворюваннях або солідних пухлинах.

Повідомлялося про застосування препарату Тіотепа Рімсер у дорослих та дітей залежно від типу НРСТ (аутологічна або аlogenна) та захворювання.

Дозування у дорослих

АУТОЛОГІЧНА НРСТ

Гематологічні захворювання

Рекомендована доза при гематологічних захворюваннях коливається від 125 мг/м²/добу (3,38 мг/кг/добу) до 300 мг/м²/добу (8,10 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться від 2 до 4 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 900 мг/м² (24,32 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛІМФОМА

Рекомендована доза коливається від 125 мг/м²/добу (3,38 мг/кг/добу) до 300 мг/м²/добу (8,10 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться від 2 до 4 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 900 мг/м² (24,32 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛІМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (ЦНС)

Рекомендована доза становить 185 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 2 послідовних днів перед аутологічною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 370 мг/м² (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

МНОЖИННА МІСЛОМА

Рекомендована доза коливається від 150 мг/м²/добу (4,05 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться 3 дні поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 750 мг/м² (20,27 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

Солідні пухлини

Рекомендована доза при солідних пухлинах становить від 120 мг/м²/добу (3,24 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 2 до 5 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 800 мг/м² (21,62 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Рекомендована доза коливається від 120 мг/м²/добу (3,24 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться від 3 до 5 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 800 мг/м² (21,62 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ПУХЛИНИ ЦНС

Рекомендована доза становить від 125 мг/м²/добу (3,38 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 3 до 4 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 750 мг/м² (20,27 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

РАК ЯЄЧНИКІВ

Рекомендована доза становить 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 2 послідовних днів перед аутологічною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 500 мг/м² (13,51 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ПУХЛИНИ СТАТЕВИХ КЛІТИН

Рекомендована доза коливається від 150 мг/м²/добу (4,05 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться 3 дні поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 750 мг/м² (20,27 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

АЛОГЕННА НРСТ

Гематологічні захворювання

Рекомендована доза при гематологічних захворюваннях коливається від 185 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) до 481 мг/м²/добу (13 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 1 до 3 днів поспіль перед алогенною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 555 мг/м² (15 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛІМФОМА

Рекомендована доза при лімфомі становить 370 мг/м²/добу (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії перед алогенною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 370 мг/м² (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

МНОЖИННА МІСЛОМА

Рекомендована доза становить 185 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії перед алогенною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 185 мг/м² (5 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛЕЙКЕМІЯ

Рекомендована доза коливається від 185 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) до 481 мг/м²/добу (13 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 1 до 2 днів поспіль перед алогенною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 555 мг/м² (15 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ТАЛАСЕМІЯ

Рекомендована доза становить 370 мг/м²/добу (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії перед алогенною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 370 мг/м² (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

Дозування у педіатричних пацієнтів

АУТОЛОГІЧНА НРСТ

Солідні пухлини

Рекомендована доза при солідних пухлинах становить від $150 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (6 мг/кг/добу) до $350 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (14 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться від 2 до 3 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу $1\,050 \text{ мг/м}^2$ (42 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ПУХЛИНИ ЦНС

Рекомендована доза становить від $250 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (10 мг/кг/добу) до $350 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (14 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 3 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, без перевищення загальної максимальної кумулятивної дози $1\,050 \text{ мг/м}^2$ (42 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

АЛОГЕННА НРСТ

Гематологічні захворювання

Рекомендована доза при гематологічних захворюваннях становить від $125 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (5 мг/кг/добу) до $250 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (10 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 1 до 3 днів поспіль перед аlogenною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 375 мг/м^2 (15 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛЕЙКЕМІЯ

Рекомендована доза становить $250 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 250 мг/м^2 (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ТАЛАСЕМІЯ

Рекомендована доза становить від $200 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (8 мг/кг/добу) до $250 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії, що вводяться перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 250 мг/м^2 (10 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНІЯ

Рекомендована доза становить $125 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (5 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 3 послідовних днів перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 375 мг/м^2 (15 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ГЕНЕТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Рекомендована доза становить $125 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (5 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 2 послідовних днів перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 250 мг/м^2 (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

СЕРПОВИДНОКЛІТИННА АНЕМІЯ

Рекомендована доза становить $250 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 250 мг/м^2 (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

Відновлення

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Препарат Тіотепа Рімсер необхідно розводити з 1,5 мл стерильної води для ін'єкцій.

Використовуючи шприц з голкою, наберіть стерильним способом 1,5 мл стерильної води для ін'єкцій.

Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Препарат Тіотепа Рімсер необхідно розводити з 10 мл стерильної води для ін'єкцій.

Використовуючи шприц з голкою, наберіть стерильним способом 10 мл стерильної води для ін'єкцій.

Введіть вміст шприца у флакон через гумову пробку.

Вийміть шприц і голку і перемішайте вручну шляхом багаторазових перевертань.

Необхідно використовувати тільки безбарвні розчини без будь-яких твердих частинок. Відновлені розчини можуть іноді проявляти опалесценцію; такі розчини все ще можна вводити.

Подальше розведення в інфузійному пакеті

Відновлений розчин є гіпотонічним і повинен бути додатково розбавлений перед введенням 500 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій (1 000 мл, якщо доза перевищує 500 мг) або відповідним об'ємом натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для отримання кінцевої концентрації препарату Тіотепа Рімсер від 0,5 до 1 мг/мл.

Застосування

Інфузійний розчин препарату Тіотепа Рімсер перед введенням слід візуально перевірити на наявність твердих частинок. Розчини, що містять осад, слід викидати.

Інфузійний розчин необхідно вводити пацієнтам за допомогою інфузійного набору, оснащеного вбудованим фільтром 0,2 мкм. Фільтрація не впливає на ефективність розчину.

Тіотепа Рімсер слід вводити асептично у вигляді 2-4-годинної інфузії при кімнатній температурі (близько 25°C) і нормальному освітленні.

До і після кожної інфузії внутрішній катетер слід промивати приблизно 5 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій.

Утилізація

Препарат Тіотепа Рімсер призначений тільки для одноразового використання.

Будь-які невикористані лікарські засоби або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

UA / 19594/01/01

big 18.08.2022

ДОДАТОК І

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

1. НАЙМЕНУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Один флакон порошку містить 15 мг препарату Тіотепа.

Після розведення 1,5 мл води для ін'єкцій кожен мл розчину містить 10 мг препарату Тіотепа (10 мг/мл).

Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Один флакон порошку містить 100 мг препарату Тіотепа.

Після розведення 10 мл води для ін'єкцій кожен мл розчину містить 10 мг препарату Тіотепа (10 мг/мл).

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій (порошок для концентрату).

Білий кристалічний порошок.

4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1 Показання до застосування

Препарат Тіотепа Рімсер показаний в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами:

- з або без загального опромінення тіла (ТВІ), як симптоматичне лікування перед аlogenною або аутологічною трансплантацією гемопоетичних прогеніторних клітин (НРСТ) при гематологічних захворюваннях у дорослих та дітей;
- коли високодозова хіміотерапія з підтримкою НРСТ підходить для лікування солідних пухлин у дорослих і дітей.

4.2 Режим дозування і спосіб застосування

Перед трансплантацією гемопоетичних прогеніторних клітин прийом препарату Тіотепа Рімсер повинен проводитися під наглядом лікаря, який має досвід щодо симптоматичного лікування.

Режим дозування

Препарат Тіотепа Рімсер призначається в різних дозах у комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами пацієнтам з гематологічними захворюваннями або солідними пухлинами до проведення НРСТ.

Повідомлялося про застосування препарату Тіотепа Рімсер у дорослих та дітей залежно від типу НРСТ (аутологічна або аlogenна) та захворювання.

Дорослі

АУТОЛОГІЧНА НРСТ

Гематологічні захворювання

Рекомендована доза при гематологічних захворюваннях коливається від 125 мг/м²/добу (3,38 мг/кг/добу) до 300 мг/м²/добу (8,10 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться від 2 до 4 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 900 мг/м² (24,32 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛІМФОМА

Рекомендована доза коливається від 125 мг/м²/добу (3,38 мг/кг/добу) до 300 мг/м²/добу (8,10 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться від 2 до 4 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 900 мг/м² (24,32 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛІМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (ЦНС)

Рекомендована доза становить 185 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 2 послідовних днів перед аутологічною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 370 мг/м² (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

МНОЖИННА МІЄЛОМА

Рекомендована доза коливається від 150 мг/м²/добу (4,05 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться 3 дні поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 750 мг/м² (20,27 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

Солідні пухлини

Рекомендована доза при солідних пухлинах становить від 120 мг/м²/добу (3,24 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 2 до 5 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 800 мг/м² (21,62 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Рекомендована доза коливається від 120 мг/м²/добу (3,24 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться від 3 до 5 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 800 мг/м² (21,62 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ПУХЛИНИ ЦНС

Рекомендована доза становить від 125 мг/м²/добу (3,38 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 3 до 4 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 750 мг/м² (20,27 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

РАК ЯЄЧНИКІВ

Рекомендована доза становить 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 2 послідовних днів перед аутологічною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 500 мг/м² (13,51 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ПУХЛИНИ СТАТЕВИХ КЛІТИН

Рекомендована доза коливається від 150 мг/м²/добу (4,05 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (6,76 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться 3 дні поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 750 мг/м² (20,27 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

АЛОГЕННА НРСТ

Гематологічні захворювання

Рекомендована доза при гематологічних захворюваннях коливається від 185 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) до 481 мг/м²/добу (13 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 1 до 3 днів поспіль перед алогенною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 555 мг/м² (15 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛІМФОМА

Рекомендована доза при лімфомі становить 370 мг/м²/добу (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії перед алогенною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 370 мг/м² (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

МНОЖИННА МІЄЛОМА

Рекомендована доза становить 185 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії перед алогенною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 185 мг/м² (5 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛЕЙКЕМІЯ

Рекомендована доза коливається від 185 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) до 481 мг/м²/добу (13 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 1 до 2 днів поспіль перед алогенною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 555 мг/м² (15 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ТАЛАСЕМІЯ

Рекомендована доза становить 370 мг/м²/добу (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії перед алогенною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 370 мг/м² (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

Пацієнти дитячого віку

АУТОЛОГІЧНА НРСТ

Солідні пухлини

Рекомендована доза при солідних пухлинах становить від 150 мг/м²/добу (6 мг/кг/добу) до 350 мг/м²/добу (14 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться від 2 до 3 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 1 050 мг/м² (42 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ПУХЛИНИ ЦНС

Рекомендована доза становить від 250 мг/м²/добу (10 мг/кг/добу) до 350 мг/м²/добу (14 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 3 днів поспіль перед аутологічною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, без перевищення загальної максимальної кумулятивної дози 1 050 мг/м² (42 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

АЛОГЕННА НРСТ

Гематологічні захворювання

Рекомендована доза при гематологічних захворюваннях становить від 125 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (10 мг/кг/добу), розділена на одну або дві щоденні інфузії, що вводяться від 1 до 3 днів поспіль перед алогенною НРСТ залежно від комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 375 мг/м² (15 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ЛЕЙКЕМІЯ

Рекомендована доза становить 250 мг/м²/добу (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії, що вводяться перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 250 мг/м² (10 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ТАЛАСЕМІЯ

Рекомендована доза становить від 200 мг/м²/добу (8 мг/кг/добу) до 250 мг/м²/добу (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії, що вводяться перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальну максимальну кумулятивну дозу 250 мг/м² (10 мг/кг), протягом усього періоду симптоматичного лікування.

РЕФРАКТЕРНА ЦИТОПЕНІЯ

Рекомендована доза становить 125 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 3 послідовних днів перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 375 мг/м² (15 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

ГЕНЕТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Рекомендована доза становить 125 мг/м²/добу (5 мг/кг/добу) у вигляді одноразової щоденної інфузії, що вводиться протягом 2 послідовних днів перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 250 мг/м² (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

СЕРПОВИДНОКЛІТИННА АНЕМІЯ

Рекомендована доза становить 250 мг/м²/добу (10 мг/кг/добу), розділена на дві щоденні інфузії перед аlogenною НРСТ, не перевищуючи загальної максимальної кумулятивної дози 250 мг/м² (10 мг/кг) протягом усього періоду симптоматичного лікування.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Дослідження у пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилися. Оскільки препарат Тіотепа та його метаболіти погано виводяться із сечею, не рекомендується змінювати дозу у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості. Рекомендовано призначати препарат таким пацієнтам з обережністю (див.розділи 4.4 і 5.2).

Печінкова недостатність

Препарат Тіотепа не вивчався у пацієнтів з печінковою недостатністю. Оскільки препарат Тіотепа в основному метаболізується через печінку, необхідно дотримуватися обережності при застосуванні препарату Тіотепа у пацієнтів з порушенням функції печінки, особливо у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Не рекомендується змінювати дозу при мінливих змінах показників функції печінки (див. розділ 4.4).

Пацієнти літнього віку

Застосування препарату Тіотепа у пацієнтів літнього віку спеціально не вивчалось. Однак у клінічних дослідженнях частка пацієнтів старше 65 років отримувала ту ж кумулятивну дозу, що й інші пацієнти. Не було потреби у коригуванні дози.

Спосіб застосування

Препарат Тіотепа Рімсер призначений для внутрішньовенного застосування. Препарат повинен вводити кваліфікований медичний працівник у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 2-4 годин через центральний венозний катетер.

Кожен флакон препарату Тіотепа на 15 мг необхідно розвести з 1,5 мл стерильної води для ін'єкцій. Кожен флакон препарату Тіотепа на 100 мг необхідно розвести з 10 мл стерильної води для ін'єкцій. Загальний об'єм відновлених флаконів для введення слід додатково розвести у 500 мл розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій перед введенням (1 000 мл, якщо доза перевищує 500 мг). У дітей, якщо доза нижча за 250 мг, можна використовувати відповідний об'єм розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій, щоб отримати кінцеву концентрацію препарату Тіотепа Рімсер між 0,5 та 1 мг/мл. Інструкції щодо відновлення та подальшого розведення перед введенням див. у розділі 6.6.

Запобіжні заходи, які необхідно взяти перед використанням або введенням лікарського засобу
Можуть виникнути місцеві реакції, пов'язані з випадковим впливом препарату Тіотепа. Тому при приготуванні розчину для інфузії рекомендується використовувати рукавички. При випадковому попаданні розчину препарату Тіотепа на шкіру необхідно негайно ретельно промити шкіру водою з милом. Якщо препарат Тіотепа випадково потрапить на слизові оболонки, їх необхідно ретельно промити водою (див. розділ 6.6).

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до активної речовини. Вагітність і період лактації (див. розділ 4.6).
Одночасне застосування з вакциною проти жовтої лихоманки, а також з живими вірусними та бактеріальними вакцинами (див. розділ 4.5).

4.4 Особливі вказівки і запобіжні заходи

Наслідком лікування препаратом Тіотепа у рекомендованій дозі та за рекомендованим графіком є глибока мієлосупресія, що виникає у всіх пацієнтів. Може розвинутися важка гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія або будь-яка їх комбінація. Під час лікування та до одужання необхідно часто проводити повний аналіз крові, включаючи диференціальний аналіз лейкоцитів та аналіз тромбоцитів. За медичними показаннями слід використовувати препарати для відновлення тромбоцитів та еритроцитів, а також фактори росту, такі як гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ). Під час терапії препаратом Тіотепа та після трансплантації протягом не менше 30 днів рекомендується щодня проводити аналіз лейкоцитів та тромбоцитів.

Профілактичне або емпіричне використання протиінфекційних препаратів (бактеріальних, грибкових, вірусних) слід розглядати для профілактики та лікування інфекцій у період нейтропенії.

Препарат Тіотепа не вивчався у пацієнтів з печінковою недостатністю. Оскільки препарат Тіотепа в основному метаболізується через печінку, необхідно дотримуватися обережності при застосуванні препарату Тіотепа у пацієнтів з порушенням функції печінки, особливо у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. При лікуванні таких пацієнтів рекомендується регулярно контролювати рівень сироваткових трансаміназ, лужної фосфатази та білірубіну після трансплантації для раннього виявлення гепатотоксичності.

У пацієнтів, які отримали попередню променевию терапію, що більша або дорівнює трьом циклам хіміотерапії, або попередню трансплантацію прогеніторних клітин, може бути підвищений ризик розвитку печінкової вено-оклюзійної хвороби (див. розділ 4.8).

Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з серцевими захворюваннями в анамнезі, а у пацієнтів, які отримують препарат Тіотепа, необхідно регулярно контролювати функцію серця.

Слід дотримуватися обережності у пацієнтів із захворюваннями нирок в анамнезі, і під час терапії препаратом Тіотепа слід враховувати періодичний моніторинг функції нирок.

Препарат Тіотепа може викликати легеневу токсичність, яка може бути додатковою до ефектів, викликаних іншими цитотоксичними агентами (бусульфан, флударабін і циклофосфамід) (див. розділ 4.8).

Попереднє опромінення мозку або краніоспінальне опромінення може сприяти розвитку тяжких токсичних реакцій (наприклад, енцефалопатії).

Необхідно пояснити пацієнтові підвищений ризик виникнення вторинної злоякісної пухлини під час використання препарату Тіотепа, відомого канцерогену у людей.

Не рекомендується одночасне застосування з живими атенуйованими вакцинами (крім вакцин проти жовтої лихоманки), фенітоїном і фосфенітоїном (див. розділ 4.5).

Препарат Тіотепа не слід призначати одночасно з циклофосфамідом, якщо обидва препарати присутні в одному і тому ж симптоматичному лікуванні. Препарат Тіотепа Рімсер необхідно вводити після завершення будь-якої інфузії циклофосфаміду (див. розділ 4.5).

При одночасному застосуванні препарату Тіотепа та інгібіторів CYP2B6 або CYP3A4 пацієнти повинні перебувати під ретельним клінічним наглядом (див. розділ 4.5).

Як і більшість алкілюючих агентів, препарат Тіотепа може порушувати чоловічу або жіночу фертильність. Пацієнти чоловічої статі повинні звернутися за кріоконсервацією сперми до початку терапії і не повинні зачинати дитину під час лікування та протягом року після припинення лікування (див. розділ 4.6).

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Специфічні взаємодії препарату Тіотепа

Живі вірусні та бактеріальні вакцини не повинні вводитися пацієнту, який отримує імуносупресивний хіміотерапевтичний препарат, і між припиненням терапії та вакцинацією має пройти не менше трьох місяців.

Препарат Тіотепа, очевидно, метаболізується через CYP2B6 та CYP3A4. Одночасне застосування з інгібіторами CYP2B6 (наприклад, клопідогрелем та тиклопідіном) або CYP3A4 (наприклад, азольними протигрибковими препаратами, макролідами, такими як еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин та інгібіторами протеази) може підвищувати концентрацію препарату Тіотепа у плазмі крові та потенційно знижувати концентрацію активного метаболіту ТЕПА. Одночасне застосування індукторів цитохрому P450 (таких як рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал) може посилювати метаболізм препарату Тіотепа, що призводить до підвищення концентрації активного метаболіту в плазмі крові. Тому під час одночасного застосування препарату Тіотепа та цих лікарських засобів пацієнти повинні перебувати під ретельним клінічним наглядом.

Препарат Тіотепа є слабким інгібітором CYP2B6 і, отже, може потенційно підвищувати концентрацію в плазмі речовин, метаболізованих за допомогою CYP2B6, таких як іфосфамід, тамоксифен, бупропіон, ефавіренз і циклофосфамід. CYP2B6 каталізує метаболічне перетворення циклофосфаміду в його активну форму 4-гідроксициклофосфамід (4-ОНСР), і тому одночасне застосування препарату Тіотепа може призвести до зниження концентрації активного 4-ОНСР. Тому під час одночасного застосування препарату Тіотепа та цих лікарських засобів пацієнти повинні перебувати під клінічним наглядом.

Протипоказання до одночасного застосування

Вакцина проти жовтої лихоманки: ризик смертельного генералізованого захворювання, викликаного вакциною.

Загалом, живі вірусні та бактеріальні вакцини не повинні вводитися пацієнту, який отримує імуносупресивний хіміотерапевтичний препарат, і між припиненням терапії та вакцинацією має пройти не менше трьох місяців.

Одночасне застосування не рекомендується

Живі атенуйовані вакцини (крім жовтої лихоманки): ризик системного, можливо, смертельного захворювання. Цей ризик підвищується у пацієнтів, у яких вже ослаблений імунітет через основне захворювання.

Замість цього, коли це можливо, слід використовувати інактивовану вірусну вакцину (поліомієліт).

Фенітоїн: ризик загострення судом в результаті зниження всмоктування фенітоїну в травному тракті цитотоксичним лікарським засобом або ризик посилення токсичності і втрати ефективності цитотоксичного лікарського засобу через посилення метаболізму фенітоїну в печінці.

Одночасне застосування слід розглядати

Циклоспорин, такролімус: надмірна імуносупресія з ризиком лімфопроліферації.

Алкілюючі хіміотерапевтичні засоби, включаючи препарат Тіотепа, інгібують псевдохолінестеразу плазми на 35-70%. Дія сукцинілхоліну може бути продовжена на 5-15 хвилин.

Препарат Тіотепа не слід призначати одночасно з циклофосфамідом, якщо обидва препарати присутні в одному і тому ж симптоматичному лікуванні. Препарат Тіотепа Рімсер необхідно вводити після завершення будь-якої інфузії циклофосфаміду.

Одночасне застосування препарату Тіотепа та інших мієлосупресивних або мієлотоксичних засобів (наприклад, циклофосфаміду, мелфалану, бусульфану, флударабіну, треосульфану) може збільшити ризик гематологічних побічних реакцій через однакові профілі токсичності цих лікарських засобів.

Взаємодія, загальна для всіх цитотоксичних лікарських засобів

У зв'язку зі збільшенням ризику тромбоутворення в разі злоякісних новоутворень часто використовується антикоагулянтне лікування. Висока внутрішньоіндивідуальна варіабельність стану згортання крові під час злоякісних новоутворень і потенційна взаємодія між пероральними антикоагулянтами і протипухлинною хіміотерапією вимагають, якщо вирішено лікувати пацієнта пероральними антикоагулянтами, збільшити частоту моніторингу МНВ (міжнародне нормалізоване відношення).

4.6 Репродуктивна функція, вагітність і годування грудьми

Жінки з дітородним потенціалом/Контрацепція у чоловіків та жінок

Жінки з дітородним потенціалом повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування, і перед початком лікування слід провести тест на вагітність. Пацієнти чоловічої статі не повинні зачинати дитину під час лікування та протягом року після припинення лікування (див. розділ 5.3).

Вагітність

Немає даних про застосування препарату Тіотепа під час вагітності. У доклінічних дослідженнях було показано, що препарат Тіотепа, як і більшість алкілюючих агентів, спричиняє ембріофетальну летальність та тератогенність (див. розділ 5.3). Тому препарат Тіотепа протипоказаний під час вагітності.

Годування грудьми

Невідомо, чи виділяється препарат Тіотепа/метаболіти у материнське молоко. Через його фармакологічні властивості та потенційну токсичність для новонароджених/немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, грудне вигодовування протипоказано під час лікування препаратом Тіотепа.

Репродуктивна функція

Як і більшість алкілюючих агентів, препарат Тіотепа може порушувати чоловічу та жіночу фертильність. Пацієнтам чоловічої статі слід звернутися за кріоконсервацією сперми до початку терапії (див. розділ 5.3).

4.7 Вплив на здатність керувати транспортним засобом і використовувати різні механізми

Препарат Тіотепа дуже впливає на здатність керувати транспортними засобами та механізмами. Цілком імовірно, що деякі побічні реакції препарату Тіотепа, такі як запаморочення, головний біль і погіршення зору, можуть вплинути на ці функції.

4.8 Небажані ефекти

Короткий опис профілю безпеки

Безпечність препарату Тіотепа була вивчена шляхом аналізу небажаних явищ, про які повідомлялося в опублікованих клінічних дослідженнях. У цих дослідженнях загалом 6588 дорослих пацієнтів та 902 педіатричних пацієнти отримували препарат Тіотепа для симптоматичного лікування перед трансплантацією гематопоетичних прогеніторних клітин.

Серйозні токсичності, пов'язані з гематологічною, печінковою та дихальною системами, розглядалися як очікувані наслідки симптоматичного лікування та процесу трансплантації. До них відносяться інфекція та реакція «трансплантат проти господаря» (РТПГ), які, хоч і не пов'язані безпосередньо, були основними причинами захворюваності та смертності, особливо при алогенній НРСТ.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося при різних методах симптоматичного лікування, включаючи застосування препарату Тіотепа, є: інфекції, цитопенія, гостра РТПГ та хронічна РТПГ, шлунково-кишкові розлади, геморагічний цистит та запалення слизової оболонки.

Лейкоенцефалопатія

Випадки лейкоенцефалопатії спостерігалися після лікування препаратом Тіотепа у дорослих і дітей, яким раніше проводилася багаторазова хіміотерапія, включаючи метотрексат і променеви терапію. У деяких випадках був летальний результат.

Перелік побічних реакцій у таблиці

Дорослі

Побічні реакції, які вважаються принаймні можливо пов'язаними із симптоматичним лікуванням, включаючи препарат Тіотепа, і про які повідомлялося у дорослих пацієнтів як про більш ніж поодинокі випадки, перераховані нижче за класами систем органів та за частотою. У кожній групі частот побічні реакції представлені в порядку зменшення ступеня тяжкості. Частота визначається таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) дуже рідкісні ($< 1/10000$), невідома частота (неможливо оцінити за наявними даними).

Клас системи органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Частота невідома
Інфекції та інвазії	Підвищена сприйнятливості до інфекції Сепсис		Синдром токсичного шоку	
Новоутворення доброякісні, злоякісні і неуточнені (в т. ч. кісти і поліпи)		Вторинне злоякісне новоутворення, пов'язане з лікуванням		
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Лейкопенія Тромбоцитопенія Фебрильна нейтропенія Анемія Панцитопенія Гранулоцитопенія			
Порушення з боку імунної системи	Гостра реакція «трансплантат проти господаря» Хронічна реакція	Підвищена чутливість		
Ендокринні розлади		Гіпопітуїтаризм		
Порушення обміну речовин і харчування	Анорексія Зниження апетиту Гіперглікемія			
Психічні розлади	Сплутаність свідомості Зміни психічного статусу	Тривожність	Марення Нервозність Галюцинації Збудження	
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення Головний біль Затуманений зір Енцефалопатія Судоми Парестезія	Внутрішньочерепна аневризма Екстрапірамідний розлад Когнітивний розлад Крововилив в мозок		Лейкоенцефалопатія
Порушення з боку	Кон'юнктивіт	Катаракта		
Порушення з боку органу слуху та лабіринту	Порушення слуху Ототоксичність Шум у вухах			

Клас системи органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Частота невідома
Порушення з боку серця	Аритмія	Тахікардія Серцева	Кардіоміопатія Міокардит	
Порушення з боку серцево-судинної	Лімфедема Артеріальна гіпертензія	Кровотеча Емболія		
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Синдром ідіопатичної пневмонії Епістаксис	Набряк легенів Кашель Пневмоніт	Гіпоксія	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота Стоматит Езофагіт Блювота Діарея Диспепсія Біль у животі Ентерит Коліт	Закреп Перфорація шлунково-кишкового тракту Кишкова непрохідність	Шлунково-кишкова виразка	
Гепатобіліарні порушення	Венооклюзійна хвороба печінки Гепатомегалія Жовтяниця			
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Висип Свербіж Алопеція	Еритема	Порушення пігментації Еритродермічний псоріаз	Важкі токсичні шкірні реакції, включаючи випадки синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу
Порушення з боку м'язово-скелетної системи та сполучної	Біль у спині Міалгія Артралгія			
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Цистит геморагічний	Дизурія Олігурія Ниркова недостатність Цистит Гематурія		
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Азооспермія Аменорея Вагінальна кровотеча	Симптоми менопаузи Безпліддя у жінок Безпліддя у чоловіків		
Загальні розлади і реакції в місці введення	Пірексія Астенія Озноб Генералізований набряк Запалення в місці ін'єкції Біль в місці ін'єкції Запалення слизової оболонки	Поліорганна недостатність Біль		

Клас системи органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Частота невідома
Аналізи	Збільшення ваги Підвищення рівня білірубину в крові Підвищення рівня трансаміназ Підвищення рівня амілази крові	Підвищення креатиніну у крові Підвищення рівня сечовини в крові Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази Підвищення рівня лужної фосфатази Підвищення рівня аспартатамінотрансферази		

Пацієнти дитячого віку

Побічні реакції, які вважаються принаймні можливо пов'язаними із симптоматичним лікуванням, включаючи препарат Тіотепа, і про які повідомлялося у педіатричних пацієнтів як про більш ніж поодинокі випадки, перераховані нижче за класами систем органів та за частотою. У кожній групі частот побічні реакції представлені в порядку зменшення ступеня тяжкості. Частота визначається таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) дуже рідкісні ($< 1/10000$), невідома частота (неможливо оцінити за наявними даними).

Клас системи органів	Дуже часті	Часті	Частота невідома
Інфекції та інвазії	Підвищена сприйнятливість до інфекції Сепсис	Тромбоцитопенічна пурпура	
Новоутворення доброякісні, злоякісні і неуточнені (в т. ч. кісти і поліпи)		Вторинне злоякісне новоутворення, пов'язане з	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія Фебрильна нейтропенія Анемія Панцитопенія Гранулоцитопенія		
Порушення з боку імунної системи	Гостра реакція «трансплантат проти господаря» Хронічна реакція «трансплантат проти господаря»		
Ендокринні розлади	Гіпопітуїтаризм Гіпогонадизм Гіпотиреоз		
Порушення обміну речовин і харчування	Анорексія Гіперглікемія		
Психічні розлади	Зміни психічного статусу	Психічний розлад, викликаний загальним	
Порушення з боку нервової системи	Головний біль Енцефалопатія Судоми Крововилив в мозок Погіршення пам'яті Парез	Атаксія	Лейкоенцефалопатія
Порушення з боку органу	Порушення слуху		

Клас системи органів	Дуже часті	Часті	Частота невідома
Порушення з боку серця	Зупинка серця	Серцево-судинна недостатність Серцева недостатність	
Порушення з боку серцево-	Кровотеча	Артеріальна гіпертензія	
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Пневмоніт	Синдром ідіопатичної пневмонії Легенева кровотеча Набряк легенів Епістаксис Гіпоксія Зупинка дихання	Легенева артеріальна гіпертензія
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота Стоматит Блювота Діарея Біль у животі	Ентерит Кишкова непрохідність	
Гепатобіліарні порушення	Венооклюзійна хвороба печінки	Печінкова недостатність	
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Висип Еритема Лущення шкіри Порушення пігментації		Важкі токсичні шкірні реакції, включаючи випадки синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу
Порушення з боку м'язово-скелетної системи та сполучної	Уповільнення росту		
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Розлади сечового міхура	Ниркова недостатність Цистит геморагічний	
Загальні розлади і реакції в місці введення	Пірексія Запалення слизової оболонки Біль Поліорганна недостатність		
Аналізи	Підвищення рівня білірубіну в крові Підвищення рівня трансаміназ Підвищення креатиніну у крові Підвищення рівня аспаратамінотрансферази Підвищення рівня аланінамінотрансферази	Підвищення рівня сечовини в крові Відхилення рівня електролітів у крові Збільшений коефіцієнт протромбінового часу	

Повідомлення про передбачувані небажані реакції

Важливо повідомляти про передбачувані небажані реакції після отримання дозволу на застосування лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрілі небажані реакції через національну систему звітності, зазначену в додатку V.

4.9 Передозування

Досвіду передозування препарату Тіотепа відсутній. Найбільш важливими побічними реакціями, очікуваними у разі передозування, є мієлоабліція та панцитопенія.

Специфічного антидоту для препарату Тіотепа немає.

Необхідно ретельно стежити за гематологічним статусом і за медичними показаннями вживати активних підтримуючих заходів.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: протипухлинні засоби, алкілюючі агенти, код АТХ: L01AC01

Механізм дії

Препарат Тіотепа – це поліфункціональний цитотоксичний агент, хімічно та фармакологічно пов'язаний з азотним іпритом. Вважається, що радіоміметична дія препарату Тіотепа відбувається за рахунок вивільнення радикалів етиленіміну, які, як і у випадку променевої терапії, руйнують зв'язки ДНК, наприклад, шляхом алкілювання гуаніну в N-7, розриваючи зв'язок між пуриною основою і цукром і вивільняючи алкільований гуанін.

Клінічна безпечність та ефективність

Симптоматичне лікування має забезпечувати циторедукцію та, в ідеалі, ліквідацію захворювання. Препарат Тіотепа має обмеження дози за токсичністю – абляція кісткового мозку, що дозволяє значно збільшити дозу при інфузії аутологічної НРСТ. При алогенній НРСТ симптоматичне лікування повинно бути достатньо імуносупресивним і мієлоаблативним, щоб подолати відторгнення трансплантата господарем. Завдяки своїм високим мієлоаблативним властивостям препарат Тіотепа посилює імуносупресію та мієлоабляцію реципієнта, тим самим посилюючи приживлення; це компенсує втрату ефектів GvL, пов'язаних з РТПГ. Як алкілюючий агент, препарат Тіотепа викликає найбільш глибоке інгібування росту пухлинних клітин *in vitro* при найменшому збільшенні концентрації лікарського засобу. Завдяки відсутності екстрамедулярної токсичності, незважаючи на ескалацію дози до мієлотоксичних доз, препарат Тіотепа десятиліттями використовується в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами перед проведенням аутологічної та алогенної НРСТ. Узагальнено результати опублікованих клінічних досліджень, що підтверджують ефективність препарату Тіотепа:

АУТОЛОГІЧНА НРСТ

Гематологічні захворювання

Приживлення: Симптоматичне лікування, включаючи препарат Тіотепа, довело свою мієлоаблативну ефективність.

Виживання без захворювання (ВБЗ): Повідомлялося про 43% протягом п'яти років, що підтверджує, що симптоматичне лікування з використанням препарату Тіотепа після аутологічної НРСТ є ефективною терапевтичною стратегією для лікування пацієнтів із гематологічними захворюваннями.

Рецидив: При всіх методах симптоматичного лікування, які містять препарат Тіотепа, частота рецидивів протягом більш ніж 1 року становила 60% або нижче, що розглядалося лікарями як граничне значення для доказу ефективності. У деяких з оцінених методів симптоматичного лікування також повідомлялося про частоту рецидивів менше 60% через 5 років.

Загальна виживаність (ЗВ): ЗВ варіювалася від 29% до 87% при терміні подальшого спостереження від 22 до 63 місяців.

Смертність, пов'язана з режимом лікування (СРЛ), і смертність, пов'язана з трансплантацією (СТ): повідомлялося про значення СРЛ в діапазоні від 2,5% до 29%. Значення СТ коливалися від 0% до 21% через 1 рік, підтверджуючи безпечність симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа для аутологічної НРСТ у дорослих пацієнтів з гематологічними захворюваннями.

Солідні пухлини

Приживлення: Симптоматичне лікування, включаючи препарат Тіотепа, довело свою мієлоаблативну ефективність.

Виживання без захворювання (ВБЗ): Процентні показники, зареєстровані при термінах подальшого спостереження більше 1 року, підтверджують, що симптоматичне лікування з використанням препарату Тіотепа після аутологічної НРСТ є ефективним вибором для лікування пацієнтів з солідними пухлинами.

Рецидив: При всіх методах симптоматичного лікування, які містять препарат Тіотепа, частота рецидивів протягом більш ніж 1 року менше ніж 60%, що розглядалося лікарями як граничне значення для доказу ефективності. У деяких випадках повідомлялося про частоту рецидивів в 35% і 45% випадків через 5 і 6 років відповідно.

Загальна виживаність: ЗВ варіювалася від 30% до 87% при терміні подальшого спостереження від 11,7 до 87 місяців.

Смертність, пов'язана з режимом лікування (СРЛ), і смертність, пов'язана з трансплантацією (СТ): повідомлялося про значення СРЛ в діапазоні від 0% до 2%. Значення СТ коливалися від 0% до 7,4%, підтверджуючи безпечність симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа для аутологічної НРСТ у дорослих пацієнтів із солідними пухлинами.

АЛОГЕННА НРСТ

Гематологічні захворювання

Приживлення: Приживлення було досягнуто (92%-100%) при всіх повідомлених методах симптоматичного лікування, і вважалося, що воно відбулося в очікуваний час. Таким чином, можна зробити висновок, що симптоматичне лікування з використанням препарату Тіотепа є мієлоаблативним.

РТПГ (реакція «трансплантат проти господаря»): всі методи симптоматичного лікування, що оцінюються, забезпечували низьку частоту виникнення гострої РТПГ III-IV класу (від 4% до 24%).

Виживання без захворювання (ВБЗ): Процентні показники, зареєстровані при термінах подальшого спостереження більше 1 року і до 5 років, підтверджують, що симптоматичне лікування з використанням препарату Тіотепа після алогенної НРСТ є ефективним вибором для лікування пацієнтів з гематологічними захворюваннями.

Рецидив: При всіх методах симптоматичного лікування, які містять препарат Тіотепа, частота рецидивів протягом більш ніж 1 року менше ніж 40%, що розглядалося лікарями як граничне значення для доказу ефективності. У деяких випадках повідомлялося також про частоту рецидивів менше 40% через 5 і 10 років.

Загальна виживаність: ЗВ варіювалася від 31% до 81% при терміні подальшого спостереження від 7,3 до 120 місяців.

Смертність, пов'язана з режимом лікування (СРЛ) і смертність, пов'язана з трансплантацією (СТ): повідомлялося про низькі значення, що підтверджують безпечність методів симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа для алогенної НРСТ у дорослих пацієнтів з гематологічними захворюваннями.

Пацієнти дитячого віку

АУТОЛОГІЧНА НРСТ

Солідні пухлини

Приживлення: Досягнуто при використанні всіх описаних методів симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа.

Виживання без захворювання (ВБЗ): При подальшому спостереженні від 36 до 57 місяців ВБЗ варіювалася від 46% до 70% в повідомлених дослідженнях. Враховуючи, що всі пацієнти лікувалися від солідних пухлин високого ризику, результати ВБЗ підтверджують, що симптоматичне лікування з використанням препарату Тіотепа після аутологічної НРСТ є ефективною терапевтичною стратегією для лікування дітей з солідними пухлинами.

Рецидив: При всіх повідомлених методах симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа частота рецидивів через 12-57 місяців варіювалася від 33% до 57%. Враховуючи, що всі пацієнти страждають від рецидивів або солідних пухлин з поганим прогнозом, ці показники підтверджують ефективність методів симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа.

Загальна виживаність (ЗВ): ЗВ варіювалася від 17% до 84% при терміні подальшого спостереження від 12,3 до 99,6 місяців.

Смертність, пов'язана з режимом лікування (СРЛ), і смертність, пов'язана з трансплантацією (СТ): повідомлялося про значення СРЛ в діапазоні від 0% до 26,7%. Значення СТ коливалися від 0% до 18%, підтверджуючи безпечність симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа для аутологічної НРСТ у педіатричних пацієнтів із солідними пухлинами.

АЛОГЕННА НРСТ

Гематологічні захворювання

Приживлення: Досягнуто при використанні всіх оцінених методів симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа з ймовірністю успіху 96% - 100%. Гематологічне відновлення відбувається в очікуваний час.

Виживання без захворювання (ВБЗ): Повідомлялося про частоту від 40% до 75% при спостереженні понад 1 рік. Результати ВБЗ підтверджують, що симптоматичне лікування з використанням препарату Тіотепа після алогенної НРСТ є ефективною терапевтичною стратегією для лікування дітей з гематологічними захворюваннями. *Рецидив:* При всіх повідомлених методах симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа частота рецидивів перебувала в діапазоні від 15% до 44%. Ці дані підтверджують ефективність методів симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа при всіх гематологічних захворюваннях.

Загальна виживаність (ЗВ): ЗВ варіювалася від 50% до 100% при терміні подальшого спостереження від 9,4 до 121 місяця.

Смертність, пов'язана з режимом лікування (СРЛ), і смертність, пов'язана з трансплантацією (СТ): повідомлялося про значення СРЛ в діапазоні від 0% до 2,5%. Значення СТ коливалися від 0% до 30%, підтверджуючи безпечність симптоматичного лікування з використанням препарату Тіотепа для алогенної НРСТ у педіатричних пацієнтів з гематологічними захворюваннями.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Всмоктування

Препарат Тіотепа ненадійно всмоктується із шлунково-кишкового тракту: кислотна нестабільність перешкоджає пероральному прийому препарату Тіотепа.

Розподіл

Препарат Тіотепа є високоліпофільною сполукою. Після внутрішньовенного введення концентрація активної речовини в плазмі відповідає моделі з двома відділеннями з фазою швидкого розподілу. Об'єм розподілу препарату Тіотепа великий і, за даними, становить від 40,8 л/м² до 75 л/м², що вказує на розподіл у загальній воді організму. Очевидний об'єм розподілу препарату Тіотепа не залежить від введеної дози. Незв'язана з білками фракція у плазмі становить 70-90%; повідомлялося про незначне зв'язування препарату Тіотепа з гамма-глобуліном та мінімальне зв'язування з альбуміном (10-30%). Після внутрішньовенного введення вплив препарату на лікворі практично еквівалентний впливу в плазмі крові; середнє відношення AUC у лікворі та плазмі для препарату Тіотепа становить 0,93. Концентрації ТЕРА в лікворі і плазмі крові, першого зареєстрованого активного метаболіту препарату Тіотепа, перевищують концентрації вихідної сполуки.

Метаболізм

Препарат Тіотепа швидко та інтенсивно метаболізується у печінці, а метаболіти можуть бути виявлені у сечі протягом 1 години після інфузії. Метаболіти є активними алкілюючими агентами, але роль, яку вони відіграють у протипухлинній активності препарату Тіотепа, ще належить з'ясувати. Препарат Тіотепа проходить окислювальну десульфуріацію через сімейства ізоферментів цитохрому P450 CYP2B та CYP3A до основного та активного метаболіту ТЕРА (триетиленфосфорамід). Загальна кількість препарату Тіотепа та його ідентифікованих метаболітів, що виділяється, становить 54-100% від загальної алкілюючої активності, що вказує на присутність інших алкілюючих метаболітів. У процесі перетворення кон'югатів GSH в кон'югати N-ацетилцистеїну утворюються кон'югати GSH, цистеїнілгліцину та цистеїну. Ці метаболіти не виявляються в сечі, а якщо утворюються, то, ймовірно, виводяться з жовчю або у вигляді проміжних метаболітів, що швидко перетворюються на тіотепа-меркаптурат.

Виведення

Загальний кліренс препарату Тіотепа коливався від 11,4 до 23,2 л/год/м². Період напіввиведення становив від 1,5 до 4,1 години. Ідентифіковані метаболіти ТЕПА, монохлортепа і тіотепа-меркаптурат виводяться з сечею. Виведення препарату Тіотепа і ТЕПА з сечею практично завершується через 6 і 8 годин відповідно. Середнє виведення препарату Тіотепа і його метаболітів з сечею становить 0,5% для незміненого лікарського засобу і монохлортепу і 11% для ТЕПА і тіотепа-меркаптурата.

Лінійність / нелінійність

Немає чітких доказів насичення механізмів метаболічного кліренсу при високих дозах препарату Тіотепа.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти дитячого віку

Фармакокінетика високих доз препарату Тіотепа у дітей віком від 2 до 12 років, мабуть, не відрізняється від такої, про яку повідомлялося у дітей, які отримували 75 мг/м², або дорослих, які отримували аналогічні дози.

Ниркова недостатність

Вплив порушення функції нирок на виведення препарату Тіотепа не оцінювався.

Печінкова недостатність

Вплив печінкової недостатності на метаболізм і виведення препарату Тіотепа не оцінювався.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Звичайних досліджень токсичності гострої і повторної дози не проводилося.

Було показано, що препарат Тіотепа є генотоксичним *in vitro* та *in vivo*, а також канцерогенним для мишей та щурів.

Було показано, що препарат Тіотепа знижує фертильність та порушує сперматогенез у самців мишей, а також порушує функцію яєчників у самок мишей. Він був тератогенним у мишей і щурів і летальним для плода у кроликів.

Ці ефекти спостерігалися при дозах, менших, ніж ті, які використовувалися у людей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список допоміжних речовин

Немає.

6.2 Несумісність

Препарат Тіотепа Рімсер нестабільний в кислому середовищі.

Цей лікарський препарат не можна поєднувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, що зазначені в розділі 6.6.

6.3 Термін придатності

Невідкритий флакон

18 місяців.

Після відновлення

Хімічна та фізична стабільність при використанні після відновлення була продемонстрована протягом 8 годин при зберіганні при температурі від 2°C до 8°C.

Після розведення

Хімічна та фізична стабільність при використанні після розведення була продемонстрована протягом 24 годин при зберіганні при 2°C-8°C і протягом 4 годин при зберіганні при 25°C.

З мікробіологічної точки зору, препарат слід використовувати відразу після розведення. Якщо препарат не використовується негайно, відповідальність за час та умови зберігання до використання несе користувач, і зазвичай не перевищує зазначених вище температур, якщо розведення не відбувалося в контрольованих і перевірених асептичних умовах.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати і транспортувати в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати.

Умови зберігання відновленого та розведеного лікарського препарату див. у розділі 6.3.

6.5 Тип і вміст контейнера

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Флакон з прозорого скла типу I з бромбутиловою пробкою, що містить 15 мг препарату Тіотепа.

Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Флакон з прозорого скла типу I з бромбутиловою пробкою, що містить 100 мг препарату Тіотепа.

Розмір упаковки 1 флакон.

6.6 Особливі запобіжні заходи при утилізації та іншому поводженні

Приготування препарату Тіотепа Рімсер

Необхідно розглянути процедури належного поводження з протипухлинними лікарськими засобами та їх утилізації. Всі процедури перенесення вимагають суворого дотримання асептичних технологій, переважно з використанням захисного ковпака з вертикальним ламінарним потоком.

Як і у випадку з іншими цитотоксичними сполуками, необхідно дотримуватися обережності при поводженні і приготуванні розчинів препарату Тіотепа Рімсер, щоб уникнути випадкового контакту зі шкірою або слизовими оболонками. Можуть виникнути місцеві реакції, пов'язані з випадковим впливом препарату Тіотепа. Тому при приготуванні розчину для інфузії рекомендується використовувати рукавички. При випадковому попаданні розчину препарату Тіотепа на шкіру необхідно негайно ретельно промити шкіру водою з милом. Якщо препарат Тіотепа випадково потрапить на слизові оболонки, їх необхідно ретельно промити водою.

Відновлення

Тіотепа Рімсер, 15 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Препарат Тіотепа Рімсер необхідно розводити з 1,5 мл стерильної води для ін'єкцій.

Використовуючи шприц з голкою, наберіть стерильним способом 1,5 мл стерильної води для ін'єкцій.

Тіотепа Рімсер, 100 мг, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Препарат Тіотепа Рімсер необхідно розводити з 10 мл стерильної води для ін'єкцій.

Використовуючи шприц з голкою, наберіть стерильним способом 10 мл стерильної води для ін'єкцій.

Введіть вміст шприца у флакон через гумову пробку.

Вийміть шприц і голку і перемішайте вручну шляхом багаторазових перевертань.

Необхідно використовувати тільки безбарвні розчини без будь-яких твердих частинок. Відновлені розчини можуть іноді проявляти опалесценцію; такі розчини все ще можна вводити.

Подальше розведення в інфузійному пакеті

Відновлений розчин є гіпотонічним і повинен бути додатково розбавлений перед введенням 500 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій (1 000 мл, якщо доза перевищує 500 мг) або відповідним об'ємом натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для отримання кінцевої концентрації препарату Тіотепа Рімсер від 0,5 до 1 мг/мл.

Застосування

Інфузійний розчин препарату Тіотепа Рімсер перед введенням слід візуально перевірити на наявність твердих частинок. Розчини, що містять осад, слід викидати.

До і після кожної інфузії внутрішній катетер слід промивати приблизно 5 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій.

Інфузійний розчин необхідно вводити пацієнтам за допомогою інфузійного набору, оснащеного вбудованим фільтром 0,2 мкм. Фільтрація не впливає на ефективність розчину.

Утилізація

Препарат Тіотепа Рімсер призначений тільки для одноразового використання.

Будь-які невикористані лікарські засоби або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Гогенцоллерндамм 150-151

14199 Берлін, Німеччина

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/21/1536/001

EU/1/21/1536/002

**9. ДАТА ОТРИМАННЯ ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ/ПРОДОВЖЕННЯ ТЕРМІНУ ДІЇ
ДОЗВОЛУ**

Дата отримання першого дозволу: 26 березня 2021 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.