

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thiotepa Riemser 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Thiotepa Riemser 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Thiotepa Riemser 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere contiene 15 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con 1,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tiotepa (10 mg/mL).

Thiotepa Riemser 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere contiene 100 mg di tiotepa.

Dopo la ricostituzione con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tiotepa (10 mg/mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere cristallina bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Thiotepa Riemser è indicato, in associazione con altri medicinali chemioterapici:

- con o senza irradiazione corporea totale (TBI), come regime di condizionamento precedente al trapianto allogenico o autologo di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti e pediatrici con patologie ematologiche;
- quando la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di HPCT è adeguata al trattamento di tumori solidi in pazienti adulti e pediatrici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Thiotepa Riemser dev'essere supervisionata da un medico esperto nel regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Posologia

Thiotepa Riemser è somministrato a dosaggi diversi, in associazione con altri medicinali chemioterapici, prima dell'HPCT in pazienti con patologie ematologiche o tumori solidi.

La posologia indicata di Thiotepa Riemser, nei pazienti adulti e pediatrici, dipende dal tipo di HPCT (autologo o allogenico) e dalla patologia.

Adulti

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 300 mg/m²/giorno (8,10 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa massima di 900 mg/m² (24,32 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 2 fino a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA MAMMARIO

La dose raccomandata varia da 120 mg/m²/giorno (3,24 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 3 a 5 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 800 mg/m² (21,62 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI DEL SNC

La dose raccomandata varia da 125 mg/m²/giorno (3,38 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 3 a 4 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CARCINOMA OVARICO

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 500 mg/m² (13,51 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI A CELLULE GERMINALI

La dose raccomandata varia da 150 mg/m²/giorno (4,05 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (6,76 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 750 mg/m² (20,27 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LINFOMA

La dose raccomandata nel linfoma è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MIELOMA MULTIPLO

La dose raccomandata è 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 185 mg/m² (5 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata varia da 185 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 481 mg/m²/giorno (13 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 555 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata è 370 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogenico, senza superare la dose cumulativa totale massima di 370 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazione pediatrica

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

La dose raccomandata nei tumori solidi varia da 150 mg/m²/giorno (6 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata da 2 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TUMORI DEL SNC

La dose raccomandata varia da 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) a 350 mg/m²/giorno (14 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT autologo a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 1 050 mg/m² (42 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

La dose raccomandata nelle patologie ematologiche varia da 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in una o due infusioni giornaliere, somministrate da 1 a 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogenico, a seconda dell'associazione con altri medicinali chemioterapici, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

LEUCEMIA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogeneo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

TALASSEMIA

La dose raccomandata varia da 200 mg/m²/giorno (8 mg/kg/giorno) a 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogeneo senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

CITOPENIA REFRATTARIA

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 3 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogeneo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 375 mg/m² (15 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

MALATTIE GENETICHE

La dose raccomandata è 125 mg/m²/giorno (5 mg/kg/giorno) in un'unica infusione giornaliera, somministrata per 2 giorni consecutivi prima dell'HPCT allogeneo, senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

ANEMIA DREPANOCITICA

La dose raccomandata è 250 mg/m²/giorno (10 mg/kg/giorno) suddivisa in due infusioni giornaliere, somministrate prima dell'HPCT allogeneo senza superare la dose cumulativa totale massima di 250 mg/m² (10 mg/kg), per tutto il periodo del regime di condizionamento.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è stato effettuato alcuno studio su pazienti con compromissione renale. A causa della ridotta escrezione urinaria di tiotepa e dei suoi metaboliti, non si consiglia di modificare il dosaggio nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale. Si raccomanda comunque cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Tiotepa non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Poiché tiotepa viene principalmente metabolizzato attraverso il fegato, si raccomanda cautela al momento di usare tiotepa in pazienti con pregressa compromissione della funzionalità epatica, in particolare in quelli con compromissione grave. Non si consiglia di modificare il dosaggio nel caso di alterazioni transitorie dei parametri epatici (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

La somministrazione di tiotepa non è stata specificamente studiata nei pazienti anziani. Negli studi clinici, tuttavia, a pazienti di età superiore ai 65 anni è stata somministrata la stessa dose cumulativa degli altri pazienti. Non è stato ritenuto necessario modificare il dosaggio.

Modo di somministrazione

Tiotepa Riemser è per uso endovenoso. Dev'essere somministrato da un operatore sanitario qualificato per infusione endovenosa della durata di 2-4 ore attraverso un catetere venoso centrale.

Ogni flaconcino contenente 15 mg di tiotepa dev'essere ricostituito con 1,5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Ogni flaconcino contenente 100 mg di tiotepa dev'essere ricostituito con 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Il volume totale da somministrare, contenuto nei flaconcini ricostituiti, dev'essere ulteriormente diluito in 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni prima della somministrazione (1 000 mL se la dose è maggiore di 500 mg). Nei pazienti pediatrici, se la dose è inferiore a 250 mg, dev'essere utilizzato un volume appropriato di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni al fine di ottenere una concentrazione finale di Thiotepa Riemser tra 0,5

e 1 mg/mL. Per istruzioni sulla ricostituzione e successiva diluizione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale con le membrane della mucosa si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Uso concomitante con il vaccino contro la febbre gialla e con vaccini a virus vivi o vaccini batterici (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'effetto del trattamento con tiotepa secondo le dosi e la posologia consigliati è una profonda mielosoppressione osservabile in tutti i pazienti. Potrebbero quindi svilupparsi severa granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o una combinazione delle stesse. Durante il trattamento e fino al recupero, deve essere monitorata frequentemente la conta completa delle cellule ematiche, inclusi la conta leucocitaria differenziale e la conta piastrinica. Effettuare la terapia di supporto (piastrine e ed eritrociti) e utilizzare fattori di crescita come il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) secondo le indicazioni mediche. Si raccomanda di effettuare giornalmente il conteggio dei leucociti e delle piastrine durante la terapia con tiotepa e dopo il trapianto per almeno 30 giorni.

Deve essere considerato l'impiego profilattico o empirico di anti-infettivi (batterici, micotici, virali) per la prevenzione e il trattamento delle infezioni durante il periodo neutropenico.

Tiotepa non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Poiché tiotepa è metabolizzato soprattutto attraverso il fegato, si raccomanda particolare attenzione nel trattamento con tiotepa in pazienti con pregressa compromissione della funzionalità epatica, soprattutto in quelli con compromissione severa. Nel trattamento di questi pazienti si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli sierici delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina nei giorni successivi al trapianto, per rilevare precocemente un'epatotossicità.

I pazienti sottoposti precedentemente a radioterapia, superiore o pari a tre cicli di chemioterapia, o a un precedente trapianto di cellule progenitrici, potrebbero presentare un fattore di rischio maggiore di sindromi veno-occlusive epatiche (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di malattia cardiaca, e di monitorare regolarmente la funzionalità cardiaca nei pazienti trattati con tiotepa.

Durante la terapia con tiotepa, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di patologie renali ed è opportuno considerare un monitoraggio periodico della funzionalità renale.

Tiotepa potrebbe indurre tossicità polmonare, che può essere additiva agli effetti prodotti da altri agenti citotossici (busulfan, fludarabina e ciclofosfamide) (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti trattati in precedenza con irradiazione cerebrale o cranio spinale sono a rischio di severe reazioni tossiche (per es. encefalopatia).

Il paziente deve essere informato dell'aumentato rischio di induzione di un secondo tumore maligno provocato dall'uso di tiotepa, noto carcinogeno per l'uomo.

L'uso concomitante con vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per i vaccini contro la febbre gialla), fenitoina e fosfenitoina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamide se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. Thiotepa Riemser dev'essere somministrato dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamide (vedere paragrafo 4.5).

Durante l'uso concomitante di tiotepa e degli inibitori di CYP2B6 oppure CYP3A4, è necessario effettuare un accurato monitoraggio clinico dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti uomini di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia, e di non procreare durante il trattamento e nell'anno successivo alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Specifiche interazioni con tiotepa

I vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Tiotepa sembra essere metabolizzato attraverso CYP2B6 e CYP3A4. La somministrazione in concomitanza a inibitori di CYP2B6 (per esempio clopidogrel e ticlopidina) oppure CYP3A4 (per esempio antimicotici azolici, macrolidi come l'eritromicina, la claritromicina, la telitromicina e gli inibitori della proteasi) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di tiotepa e potenzialmente ridurre le concentrazioni del metabolita attivo TEPA. La somministrazione in concomitanza a induttori del citocromo P450 (come la rifampicina, la carbamazepina e il fenobarbital) può aumentare il metabolismo di tiotepa producendo un incremento delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo. Quindi è necessario un attento monitoraggio clinico dei pazienti durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Tiotepa è un debole inibitore di CYP2B6 e quindi potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso CYP2B6, come l'ifosfamide, il tamoxifene, il bupropione, l'efavirenz e la ciclofosfamide. CYP2B6 catalizza la conversione metabolica della ciclofosfamide nella sua forma attiva 4-idrossiciclofosfamide (4-OHCP) e la somministrazione in concomitanza a tiotepa potrebbe quindi ridurre le concentrazioni della 4-OHCP attiva. È perciò necessario svolgere un monitoraggio clinico durante l'uso concomitante di tiotepa e di questi medicinali.

Controindicazioni sull'uso concomitante

Vaccino contro la febbre gialla: rischio di malattia generalizzata ad esito fatale indotta da vaccino.

Più in generale, i vaccini a virus vivi e i vaccini batterici non devono essere somministrati a un paziente trattato con agenti chemioterapici immunosoppressori, e devono passare almeno tre mesi tra la sospensione della terapia e la vaccinazione.

Impiego concomitante non raccomandato

Vaccini vivi attenuati (eccezion fatta per il vaccino contro la febbre gialla): rischio di malattia sistemica, potenzialmente fatale. Il rischio è più alto nei pazienti già immunocompromessi a causa della malattia di base.

In alternativa usare un vaccino inattivato ove disponibile (poliomielite).

Fenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni dovuto ad un minor assorbimento gastrointestinale della fenitoina indotto da medicinali citotossici oppure rischio di potenziamento della tossicità e di perdita di efficacia dei medicinali citotossici a causa del maggiore metabolismo epatico indotto dalla fenitoina.

Impiego concomitante da valutare

Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di malattia linfoproliferativa.

Gli agenti chemioterapici alchilanti, tiotepa compreso, inibiscono le pseudocolinesterasi plasmatiche del 35%-70%. L'azione della succinilcolina può essere prolungata da 5 a 15 minuti.

Tiotepa non dev'essere somministrato in concomitanza a ciclofosfamide se entrambi i medicinali sono presenti nello stesso regime di condizionamento. Thiotepa Riemser dev'essere somministrato dopo il completamento di ogni infusione di ciclofosfamide.

L'impiego concomitante di tiotepa e altri agenti mielosoppressori o mielotossici (cioè ciclofosfamide, melfalan, busulfan, fludarabina, treosulfan) può potenziare il rischio di reazioni ematologiche avverse a causa della sovrapposizione dei profili di tossicità di questi medicinali.

Interazioni comuni a tutti i medicinali citotossici

Visto l'aumento del rischio di trombosi nei pazienti con malattie maligne, l'impiego di trattamenti anticoagulanti è piuttosto frequente. L'alta variabilità intra-individuale dello stato di coagulazione nel corso di malattie maligne, e la potenziale interazione tra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale, richiedono, se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti orali, un più frequente monitoraggio dell'INR (Rapporto internazionale normalizzato).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento; è necessario effettuare un test di gravidanza prima di cominciare il trattamento. Si raccomanda ai pazienti uomini di non procreare durante il trattamento e nell'anno successivo alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tiotepa in donne in gravidanza non esistono. Negli studi preclinici, come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa ha dimostrato di provocare letalità embriofetale e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, tiotepa è controindicato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se tiotepa/metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa delle sue proprietà farmacologiche e della sua potenziale tossicità nei neonati/lattanti, l'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento con tiotepa.

Fertilità

Come gran parte degli agenti alchilanti, tiotepa può compromettere la fertilità maschile o femminile. Si raccomanda ai pazienti uomini di effettuare la crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Thiotepa Riemser compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È probabile che alcune reazioni avverse di tiotepa come capogiri, cefalea e visione offuscata possano alterare tale capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di tiotepa è stata esaminata analizzando gli eventi avversi segnalati dai dati pubblicati in studi clinici. In questi studi, a un totale di 6 588 pazienti adulti e 902 pazienti pediatrici è stato somministrato tiotepa per il regime di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Sono state prese in considerazione gravi tossicità a livello ematologico, epatico e respiratorio come previste conseguenze del regime di condizionamento e del processo di trapianto. Queste comprendono infezioni e malattia del trapianto contro l'ospite (*Graft Versus Host Disease*, GvHD) che, pur non essendo strettamente correlate, sono state le cause principali di morbilità e mortalità, soprattutto nell'HPCT allogenico.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nei vari regimi di condizionamento con tiotepa sono: infezioni, citopenia, GvHD acuta e GvHD cronica, patologie gastrointestinali, cistite emorragica e infiammazione delle mucose.

Leucoencefalopatia

In seguito a trattamento con tiotepa sono stati osservati casi di leucoencefalopatia sia nel paziente adulto che nel paziente pediatrico precedentemente sottoposto a multiple linee di chemioterapia, inclusi il metotressato e la radioterapia. Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Adulti

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti adulti in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Sensibilità alle infezioni aumentata Sepsi		Sindrome da shock tossico	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Malattia del trapianto contro l'ospite acuta Malattia del trapianto contro l'ospite cronica	Ipersensibilità		
Patologie endocrine		Ipopituitarismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Appetito ridotto Iperglicemia			
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale Alterazioni dello stato mentale	Ansia	Delirio Nervosismo Allucinazioni Agitazione	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea Visione offuscata Encefalopatia Convulsione Parestesia	Aneurisma intracranico Disturbo extrapiramidale Disturbo cognitivo Emorragia cerebrale		Leucoencefalopatia
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Cataratta		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso Ototossicità Tinnito			
Patologie cardiache	Aritmia	Tachicardia Insufficienza cardiaca	Cardiomiopatia Miocardite	
Patologie vascolari	Linfedema Ipertensione	Emorragia Embolia		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sindrome della polmonite idiopatica Epistassi	Edema polmonare Tosse Polmonite	Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Esofagite Vomito Diarrea Dispepsia Dolore addominale Enterite Colite	Stipsi Perforazione gastrointestinale Ileo	Ulcera gastrointestinale	
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica Epatomegalia Itterizia			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito Alopecia	Eritema	Disturbo della pigmentazione Psoriasi eritrodermica	Severe reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale Mialgia Artralgia			
Patologie renali e urinarie	Cistite emorragica	Disuria Oliguria Insufficienza renale Cistite Ematuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Azoospermia Amenorrea Emorragia vaginale	Sintomi di menopausa Infertilità femminile Infertilità maschile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Astenia Brividi Edema generalizzato Infiammazione in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Infiammazione della mucosa	Insufficienza multi-organo Dolore		
Esami diagnostici	Peso aumentato Bilirubina ematica aumentata Transaminasi aumentate Amilasi ematica aumentata	Creatinina ematica aumentata Urea ematica aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata		

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse considerate almeno potenzialmente correlate al regime di condizionamento con tiotepa, segnalate nei pazienti pediatrici in più di un caso isolato, sono elencate di seguito attraverso la classificazione per sistemi e organi e la loro frequenza. Nell'ambito di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Sensibilità alle infezioni aumentata Sepsi	Porpora trombocitopenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore maligno secondario correlato al trattamento	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario	Malattia del trapianto contro l'ospite acuta Malattia del trapianto contro l'ospite cronica		
Patologie endocrine	Ipopituitarismo Ipogonadismo Ipotiroidismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici	Alterazioni dello stato mentale	Disturbo mentale dovuto a condizione medica generale	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Encefalopatia Convulsione Emorragia cerebrale Compromissione della memoria Paresi	Atassia	Leucoencefalopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Udito compromesso		
Patologie cardiache	Arresto cardiaco	Insufficienza cardiovascolare Insufficienza cardiaca	
Patologie vascolari	Emorragia	Iperensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite	Sindrome della polmonite idiopatica Emorragia polmonare Edema polmonare Epistassi Ipossia Arresto respiratorio	Iperensione arteriosa polmonare
Patologie gastrointestinali	Nausea Stomatite Vomito Diarrea Dolore addominale	Enterite Ostruzione intestinale	
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica	Insufficienza epatica	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Eritema Desquamazione Disturbo della pigmentazione		Severe reazioni cutanee tossiche compresi casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Ritardo di crescita		
Patologie renali e urinarie	Disturbi della vescica	Insufficienza renale Cistite emorragica	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Infiammazione della mucosa Dolore Insufficienza multi-organo		
Esami diagnostici	Bilirubina ematica aumentata Transaminasi aumentata Creatinina ematica aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata	Urea ematica aumentata Elettroliti ematici anormali Rapporto del tempo di protrombina aumentato	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio con tiotepa. Le reazioni avverse più importanti attese in caso di sovradosaggio sono la mieloablazione e la pancitopenia.

Non esiste antidoto noto per tiotepa.

Effettuare un attento monitoraggio della situazione ematologica e adottare efficaci misure di supporto secondo le indicazioni mediche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici, sostanze alchilanti, codice ATC: L01AC01

Meccanismo d'azione

Tiotepa è un agente citotossico di tipo polifunzionale, correlato chimicamente e farmacologicamente alla mostarda azotata. L'azione radiomimetica del tiotepa si esplica molto verosimilmente attraverso il rilascio di radicali etileniminici i quali, analogamente a quanto si osserva con la radioterapia, provocano la rottura dei legami del DNA, per esempio, mediante alchilazione della guanina in posizione N-7, con rottura del legame della base purinica con lo zucchero e liberazione di guanina alchilata.

Efficacia e sicurezza clinica

Il regime di condizionamento deve assicurare la citoreduzione e teoricamente l'eradicazione della malattia. L'ablazione del midollo rappresenta la tossicità limitante la dose di tiotepa, consentendo una significativa intensificazione del dosaggio con l'infusione nell'HPCT autologo. Nell'HPCT allogenico, il regime di condizionamento dev'essere sufficientemente immunosoppressivo e mieloablativo per evitare il rigetto del trapianto. Per le sue caratteristiche altamente mieloablativo, tiotepa potenzia l'immunosoppressione e la mieloablazione del ricevente, rafforzando così l'attecchimento; ciò compensa la perdita degli effetti del trapianto verso la leucemia (*graft-versus-leukemia*, GvL) correlati a GvHD. In qualità di agente alchilante, tiotepa causa una maggiore inibizione della crescita di cellule tumorali *in vitro* con il minimo aumento nella concentrazione del medicinale. Per la sua mancanza di tossicità extramidollare, benché l'intensificazione del dosaggio superi le dosi mielotossiche, tiotepa viene usato da decenni in associazione con altri medicinali chemioterapici prima di HPCT autologhi e allogenici.

Si riassumono i risultati degli studi clinici pubblicati a sostegno dell'efficacia di tiotepa:

HPCT AUTOLOGO

Patologie ematologiche

Attecchimento: i regimi di condizionamento che comprendono tiotepa si sono dimostrati mieloablativi.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): la percentuale di sopravvivenza libera da malattia stimata a cinque anni è stata del 43%, a conferma che i trattamenti condizionanti con tiotepa, in seguito a un HPCT autologo, sono strategie terapeutiche efficaci per trattare i pazienti con patologie ematologiche.

Recidiva: in tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno pari al 60% o inferiori, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni dei regimi di condizionamento valutati, sono stati riscontrati anche tassi di recidiva inferiori al 60% dopo 5 anni.

Sopravvivenza al tempo dell'analisi (OS): l'OS variava dal 29% all'87% con un follow-up compreso tra i 22 e i 63 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM varianti dal 2,5% al 29%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 21% dopo 1 anno, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.

Tumori solidi

Attecchimento: i regimi di condizionamento con tiotepa si sono dimostrati mieloablativi.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT autologo sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti con tumori solidi.

Recidiva: in tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 60%, che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia. In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva pari al 35% e al 45% rispettivamente dopo 5 anni e dopo 6 anni.

Sopravvivenza al tempo dell'analisi: l'OS variava dal 30% all'87% con un follow-up compreso tra gli 11,7 e gli 87 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM varianti dallo 0% al 2%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 7,4% confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti adulti con tumori solidi.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

Attecchimento: l'attecchimento è stato ottenuto (92%-100%) in tutti i regimi di condizionamento e si è ritenuto che esso si sia verificato nei tempi previsti. Si può quindi concludere che i regimi di condizionamento con tiotepa sono mieloablativi.

GvHD (Malattia del trapianto contro l'ospite): tutti i regimi di condizionamento valutati hanno assicurato una bassa incidenza di GvHD acuta, grado III-IV (dal 4% al 24%).

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): le percentuali riferite con periodi di follow-up superiori a un anno e fino a 5 anni confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico sono una scelta efficace per il trattamento di pazienti affetti da patologie ematologiche.

Recidiva: in tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, sono stati riscontrati tassi di recidiva dopo più di un anno inferiori al 40% (che a parere dei medici rappresentava la soglia per dimostrare l'efficacia). In alcuni casi, sono stati riscontrati tassi di recidiva inferiori al 40% dopo 5 anni e 10 anni.

Sopravvivenza al tempo dell'analisi: l'OS variava dal 31% all'81% con un follow-up compreso fra i 7,3 e i 120 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori bassi, confermando la sicurezza del regime di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti adulti affetti da patologie ematologiche.

Popolazione pediatrica

HPCT AUTOLOGO

Tumori solidi

Attecchimento: l'attecchimento è stato ottenuto in tutti i regimi di condizionamento con tiotepa.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): con un follow-up compreso da 36 a 57 mesi, la DFS variava dal 46% al 70% negli studi riportati. Dal momento che tutti i pazienti sono stati trattati per tumori solidi ad alto rischio, i risultati della DFS confermano che i regimi di condizionamento con tiotepa in seguito ad HPCT autologo costituiscono strategie terapeutiche efficaci per trattare pazienti pediatriche con tumori solidi.

Recidiva: in tutti i regimi di condizionamento riscontrati con tiotepa, i tassi di recidiva dopo 12-57 mesi variavano dal 33% al 57%. Dal momento che tutti i pazienti soffrono di tumori solidi a prognosi sfavorevole o in recidiva, questi tassi sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa.

Sopravvivenza al tempo dell'analisi (OS): l'OS variava dal 17% all'84% con un follow-up compreso tra 12,3 e 99,6 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 26,7%. I valori di TRM oscillavano tra lo 0% e il 18%, a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT autologo nei pazienti pediatriche con tumori solidi.

HPCT ALLOGENICO

Patologie ematologiche

Attecchimento: l'attecchimento è stato ottenuto con tutti i regimi di condizionamento con tiotepa valutati, con un tasso di successo pari al 96%-100%. Il recupero ematologico avviene nei tempi previsti.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS): sono state riportate percentuali del 40%-75% con follow-up superiore a 1 anno. I risultati relativi alla DFS confermano che il regime di condizionamento con tiotepa in seguito a HPCT allogenico rappresenta una strategia terapeutica efficace per trattare pazienti pediatriche affetti da patologie ematologiche.

Recidiva: in tutti i regimi di condizionamento con tiotepa, i tassi di recidiva variavano dal 15% al 44%. Questi dati sostengono l'efficacia dei regimi di condizionamento basati su tiotepa in tutte le patologie ematologiche.

Sopravvivenza al tempo dell'analisi (OS): l'OS variava dal 50% al 100% con un follow-up compreso tra 9,4 e 121 mesi.

Mortalità correlata al regime (RRM) e Mortalità correlata al trapianto (TRM): sono stati riscontrati valori di RRM compresi tra lo 0% e il 2,5%. I valori di TRM variavano dallo 0% al 30% a conferma della sicurezza dei regimi di condizionamento con tiotepa per l'HPCT allogenico nei pazienti pediatriche affetti da patologie ematologiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tiotepa è assorbito dal tratto gastrointestinale in modo incerto: l'instabilità acida impedisce la somministrazione orale di tiotepa.

Distribuzione

Tiotepa è un composto altamente lipofilo. Dopo la somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche del principio attivo seguono un modello a due compartimenti con una rapida fase di distribuzione. Tiotepa è caratterizzato da un alto volume di distribuzione che, secondo i dati riscontrati, varia da 40,8 L/m² a 75 L/m², che indica la distribuzione nell'acqua totale corporea. Il volume di distribuzione apparente di tiotepa sembra indipendente dalla dose somministrata. La frazione non legata alle proteine plasmatiche è pari al 70-90%; è stato riscontrato un legame non significativo di tiotepa alle gammaglobuline e un minimo legame albuminico (10-30%). In seguito alla somministrazione endovenosa, l'esposizione del medicinale nel liquido cefalorachidiano (LCR) è quasi equivalente a quella ottenuta nel plasma; il rapporto medio delle AUC LCR/plasma per tiotepa è 0,93. Le concentrazioni LCR e plasmatiche di TEPA, il principale metabolita attivo di tiotepa, superano le concentrazioni del tiotepa stesso.

Biotrasformazione

Tiotepa è soggetto a un metabolismo epatico rapido e ampio e, entro un'ora dall'infusione, è stato possibile individuare i metaboliti nelle urine. I metaboliti sono agenti alchilanti attivi ma il ruolo che svolgono nell'attività antitumorale di tiotepa rimane da chiarire. Tiotepa è soggetto a desolfurazione ossidativa attraverso le famiglie isoenzimatiche CYP2B e CYP3A del citocromo P450 fino al principale metabolita attivo TEPA (trietilenefosforamide). La quantità totale escreta di tiotepa e dei suoi metaboliti identificati rappresenta il 54-100% dell'attività alchilante totale, a dimostrazione della presenza di altri metaboliti alchilanti. Durante la conversione dei GSH-coniugati in N-acetilcisteina coniugati, si formano GSH-, cisteinilglicina- e cisteina- coniugati. Questi metaboliti non si trovano nell'urina e, se si formano, sono probabilmente escreti nella bile o come metaboliti intermedi rapidamente convertiti in tiotepa mercapturato.

Eliminazione

La clearance totale di tiotepa variava da 11,4 a 23,2 L/h/m². L'emivita di eliminazione variava da 1,5 a 4,1 ore. I metaboliti identificati TEPA, monoclorotepa e tiotepa mercapturato vengono tutti escreti nell'urina. L'escrezione urinaria di tiotepa e TEPA è quasi completa dopo 6 e 8 ore rispettivamente. Il recupero urinario medio di tiotepa e dei suoi metaboliti è dello 0,5% per il medicinale inalterato e monoclorotepa, e dell'11% per TEPA e il tiotepa mercapturato.

Linearità/Non linearità

Non vi sono chiare prove di saturazione dei meccanismi di clearance metabolica ad alte dosi di tiotepa.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tiotepa ad alte dosi nei bambini di età compresa fra i 2 e i 12 anni di età non sembra variare rispetto a quella riportata nei bambini a cui vengono somministrati 75 mg/m² o negli adulti a cui si somministrano simili dosaggi.

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sull'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica sul metabolismo e l'eliminazione di tiotepa non sono stati valutati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi convenzionali di tossicità acuta e a dosi ripetute.

È stata dimostrata la genotossicità di tiotepa *in vitro* e *in vivo*, e la sua carcinogenicità nei topi e nei ratti.

È stato inoltre dimostrato che tiotepa compromette la fertilità e interferisce con la spermatogenesi nei topi maschi, e compromette la funzione ovarica nei topi femmina. È teratogeno nei topi e nei ratti, e

letale per il feto nei conigli. Questi effetti sono stati osservati a dosi inferiori rispetto a quelle impiegate negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Thiotepa Riemser è instabile in ambiente acido.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

Thiotepa Riemser 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione: 18 mesi

Thiotepa Riemser 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione: 24 mesi

Dopo la ricostituzione

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimica e fisica in uso di Thiotepa Riemser è stata dimostrata per 8 ore se conservato a 2 °C-8 °C.

Dopo la diluizione

Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica in uso di Thiotepa Riemser è stata dimostrata per 24 ore se conservato a 2 °C-8 °C e per 4 ore se conservato a 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto dev'essere usato immediatamente dopo la diluizione. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare i tempi sopra riportati, purché la diluizione sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Thiotepa Riemser 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro trasparente, tipo I, con un tappo in gomma bromobutilica, contenente 15 mg di tiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro trasparente, tipo I, con un tappo in gomma bromobutilica, contenente 100 mg di tiotepa.

1 flaconcino per confezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di Thiotepa Riemser

Si devono seguire le procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, e preferibilmente l'impiego di una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale. Come per altri composti citotossici, è necessario prestare estrema attenzione nella manipolazione e preparazione delle soluzioni di Thiotepa Riemser, per evitare il contatto accidentale con la pelle o con le membrane della mucosa. Possono verificarsi reazioni topiche associate all'esposizione accidentale a tiotepa. Si consiglia quindi di indossare guanti prima di preparare la soluzione per infusione. Se la soluzione con tiotepa entra in contatto accidentalmente con la pelle, lavare accuratamente e immediatamente l'area esposta con acqua e sapone. In caso di contatto accidentale di tiotepa con le membrane della mucosa, si raccomanda di lavare abbondantemente le stesse con acqua.

Ricostituzione

Thiotepa Riemser 15 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Thiotepa Riemser dev'essere ricostituito con 1,5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Usando una siringa con ago già montato, aspirare 1,5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili con manovre asettiche.

Thiotepa Riemser 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Thiotepa Riemser dev'essere ricostituito con 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Usando una siringa con ago già montato, aspirare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili con manovre asettiche.

Iniettare il contenuto della siringa nel flaconcino attraverso il tappo di gomma. Rimuovere la siringa e l'ago e miscelare manualmente con inversioni ripetute. Usare esclusivamente soluzioni incolori, prive di materiale particellare. Le soluzioni ricostituite possono mostrare occasionalmente opalescenza; dette soluzioni possono ancora essere somministrate.

Ulteriore diluizione nella sacca per infusione

La soluzione ricostituita è ipotonica e deve essere ulteriormente diluita prima della somministrazione in 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni (1 000 mL se la dose è maggiore di 500 mg) o in un volume appropriato di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni al fine di ottenere una concentrazione finale di Thiotepa Riemser tra 0,5 e 1 mg/mL.

Somministrazione

La soluzione per infusione di Thiotepa Riemser deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di materiale particellare previamente alla somministrazione. Le soluzioni contenenti precipitato devono essere scartate.

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezioni.

La soluzione per infusione deve essere somministrata ai pazienti mediante un set di infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm. Il filtraggio non altera il potere della soluzione.

Smaltimento

Thiotepa Riemser è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTOREI RESPONSABILEI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).