

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TEPADINA 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver inneholder 15 mg tiotepa.

Etter rekonstituering med 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker, vil hver ml oppløsning inneholde 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

For den fullstendige listen over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

TEPADINA er indisert, i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler:

- med eller uten TBI (total body irradiation), som kondisjoneringsbehandling før allogene eller autologe hematopoetiske stamcelletransplantasjoner (HPCT), ved hematologiske sykdommer hos voksne eller barne- og ungdomspasienter.
- når høydose kjemoterapi med HPCT-støtte er hensiktsmessig for behandling av solide tumorer hos voksne og barne- og ungdomspasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrering av TEPADINA må overvåkes av en lege med erfaring i kondisjoneringsbehandling før hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Dosering

TEPADINA administreres ved forskjellige doser, i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, til pasienter med hematologiske sykdommer eller solide tumorer før HPCT.

Doseringen av TEPADINA rapporteres, hos voksne og barne- og ungdomspasienter, i henhold til type HPCT (autolog eller allogene) og sykdom.

Voksne

AUTOLOG HPCT:

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LYMFOM

Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

SENTRALNERVESYSTEMET (CNS) LYMFOM

Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

MULTIPPELT MYELOM

Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 2 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

BRYSTKREFT

Den anbefalte dosen er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 3 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

CNS TUMORER

Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 3 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

OVARIEKREFT

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 500 mg/m² (13,51 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

GERMINALCELLETUMORER

Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT:

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LYMFOM

Den anbefalte dosen ved lymfom er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

MULTIPPELT MYELOM

Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 185 mg/m² (5 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LEUKEMI

Den anbefalte dosen er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 2 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

TALASSEMI

Den anbefalte dosen er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig, administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Pediatrik populasjon

AUTOLOG HPCT:

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 til 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

CNS TUMORER

Den anbefalte dosen er fra 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den totale maksimale samlede dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LEUKEMI

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig, administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

TALASSEMI

Den anbefalte dosen er fra 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig, administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

REFRAKTÆR CYTOPENI

Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ARVELIGE SYKDOMMER

Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

SIGDECELLEANEMI

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig, administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke foretatt studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ettersom tiotepa og dens metabolitter i liten grad utskilles gjennom urinen, er det ikke anbefalt med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales imidlertid å utvise forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke foretatt studier på bruk av tiotepa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ettersom tiotepa hovedsakelig metaboliseres gjennom leveren, må det utvises forsiktighet når tiotepa brukes hos pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon, spesielt hos de med alvorlig nedsatt leverfunksjon. I henhold til medisinske vurderinger er dosejustering ikke anbefalt ved midlertidige forandringer i leverparametrene (se pkt. 4.4).

Eldre

Administrering av tiotepa til eldre pasienter er ikke spesifikt undersøkt. I kliniske studier fikk imidlertid en andel av pasientene over 65 år den samme totale dosen som de andre pasientene. Det ble ikke ansett som nødvendig å justere dosen.

Administrasjonsmåte

TEPADINA må administreres av kvalifisert helsepersonell som en 2-4 timers intravenøs infusjon via et sentralt venekateter.

TEPADINA må rekonstitueres med 1,5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Totalvolumet på hver rekonstituerte kanyle som blir gitt bør videre fortynnes med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning før administrering (1000 ml hvis dosen er høyere enn 500 mg). Hos barn, hvis dosen er lavere enn 250 mg kan det brukes et egnet volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning for å oppnå en endelig TEPADINA-konsentrasjon på mellom 0,5 og 1 mg/ml. For instruksjoner vedrørende rekonstituering og ytterligere fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Lokale reaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering for tiotepa kan forekomme. Det anbefales derfor å bruke hansker når oppløsningen til infusjonsvæsken klargjøres. Dersom tiotepa oppløsningen utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann. Dersom tiotepa utilsiktet kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet.

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

Samtidig bruk med gulfebervaksine og vaksiner med levende virus og bakterier (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Konsekvensen av behandling med tiotepa ved anbefalt dose og tidsramme er uttalt myelosuppresjon, som inntreffer hos alle pasienter. Alvorlig granulocytopeni, trombocytopeni, anemi eller enhver kombinasjon av disse kan forekomme. Hyppige fullstendige blodtelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, og blodplattetelling må utføres under behandlingen og til restitusjon oppnås. Støtte av produksjonen av blodplater og røde blodceller, samt bruk av vekstfaktorer som granulocyt-stimulerende faktor (G-CSF), bør anvendes når det er medisinsk indisert. Daglige tellinger av hvite blodceller og blodplater i minst 30 dager anbefales ved behandling med tiotepa og etter transplantasjon.

Profylaktisk eller empirisk bruk av antiinfektiva (bakteriell, fungal, viral) bør overveies for forebygging og håndtering av infeksjoner i løpet av perioden med nøytropeni.

Det er ikke foretatt studier på bruk av tiotepa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ettersom tiotepa hovedsakelig metaboliseres gjennom leveren, må det utvises forsiktighet når tiotepa brukes hos pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon, spesielt hos de med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ved behandling av slike pasienter er det anbefalt at serum transaminase, alkalisk fosfatase og bilirubin overvåkes jevnlig etter transplantasjon, slik at hepatotoksisitet kan påvises tidlig.

Pasienter som tidligere har mottatt strålebehandling, større enn eller lik tre sykluser med kjemoterapi, eller tidligere stamcelletransplantasjon kan ha en større risiko for veneokklusiv sykdom (se pkt. 4.8)

Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesykdommer i anamnesen, og hjertefunksjonen må jevnlig overvåkes hos pasienter som mottar tiotepa.

Forsiktighet må utvises hos pasienter med nyresykdommer i anamnesen, og periodisk overvåking av nyrefunksjonen bør vurderes ved behandling med tiotepa.

Tiotepa kan indusere pulmonær toksisitet som kan komme i tillegg til virkningene produsert av andre cytotoxiske midler (busulfan, fludarabin og cyklofosamid) (se pkt. 4.8).

Tidligere hjernebestråling og kraniospinal bestråling kan bidra til alvorlige toksiske reaksjoner (f.eks. encefalopati).

Den økte risikoen for en sekundær malignitet med tiotepa, et kjent karsinogen for mennesker, må forklares for pasienten.

Samtidig bruk med levende, svekkede vaksiner (bortsett fra gulfebervaksine), fenytoin og fosfenytoin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

En spesifikk klinisk overvåking bør utføres under samtidig bruk av tiotepa og hemmere av CYP2B6 eller CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Som de fleste alkylende midler kan tiotepa svekke mannlig eller kvinnelig fertilitet. Mannlige pasienter bør søke om kryopreservering av sperm før behandlingen startes, og bør ikke bli far til et barn under behandlingen og i løpet av det første året etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke interaksjoner med tiotepa

Vaksiner med levende virus og bakterielle vaksiner må ikke administreres til en pasient som mottar et immunsuppressivt kjemoterapeutisk middel, og det må gå minst tre måneder mellom behandlingsslutt og vaksinerings.

Det ser ut til at tiotepa metaboliseres via CYP2B6 og CYP3A4. Samtidig administrasjon med hemmere av CYP2B6 (f.eks. klopidogrel og tiklopidin) eller CYP3A4 (f.eks.azole antifungale midler, makrolider som erytromycin, klaritromycin, telitromycin og proteasehemmere) kan øke plasmakonsentrasjonen av tiotepa og potensielt redusere konsentrasjonen av den aktive metabolitten TEPA. Samtidig administrasjon av induktorer av cytokrom P450 (som rifampicin, karbamazepin, fenobarbital) kan øke metabolismen av tiotepa og føre til økte plasmakonsentrasjoner av den aktive metabolitten. Derfor bør pasienter overvåkes grundig klinisk ved samtidig bruk av tiotepa og disse legemidlene.

Tiotepa er en svak hemmer for CYP2B6, og kan dermed potensielt øke plasmakonsentrasjonen av stoffer metabolisert via CYP2B6, som ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz og cyklofosfamid. CYP2B6 katalyserer metabolismen av cyklofosfamid til dens aktive form, 4-hydroksylcyklofosfamid (4-OHCP), og samtidig administrasjon av tiotepa kan derfor føre til økte konsentrasjoner av den aktive 4-OHCP. Derfor bør en klinisk overvåking utføres under samtidig bruk av tiotepa og disse legemidlene.

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

Gulfebervaksine: risiko for generell fatal vaksineindusert sykdom.

Mer generelt må ikke vaksiner med levende virus og bakterielle vaksiner administreres til en pasient som mottar et immunsuppressivt kjemoterapeutisk middel, og det må gå minst tre måneder mellom behandlingsslutt og vaksinerings.

Samtidig bruk ikke anbefalt

Levende, svekkede vaksiner (bortsett fra gulfeber): risiko for systemisk, muligens dødelig sykdom. Denne risikoen øker hos pasienter som allerede er immunsupprimert av en underliggende sykdom.

En inaktivert vaksine bør i stedet benyttes, når dette er mulig (poliomyelitt).

Fenytoin: risiko for forverring av konvulsjoner (kramper) som en følge av redusert absorpsjon av fenytoin i fordøyelsessystemet forårsaket av cytotoksiske legemidler, eller risiko for økning av toksisitet eller nedsatt effekt av cytotoksisk legemiddel på grunn av økt hepatisk metabolisme av fenytoin.

Samtidig bruk som bør overveies

Ciklosporin, takrolimus: overdreven immunsuppresjon med risiko for lymfeproliferasjon.

Alkylerende kjemoterapeutiske midler, inkludert tiotepa, hemmer pseudokolinesterase i plasma med 35 % til 70 %. Virkningen av suksinylkolin kan forlenges med 5 til 15 minutter.

Tiotepa må ikke administreres samtidig med cyklofosfamid når begge legemidlene er tilstede i samme kondisjoneringsbehandling. TEPADINA må gis etter at alle infusjoner med cyklofosfamid er fullført.

Samtidig bruk av tiotepa og andre myelosuppressive eller myelotoksiske midler (f.eks. cyklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) kan potensielt øke risikoen for hematologiske bivirkninger grunnet overlappende toksisitetsprofiler av disse legemidlene.

Vanlige interaksjoner for alle cytotoksika

På grunn av den økte risikoen for blodpropp ved malignitet, benyttes ofte behandling med antikoagulative midler. Den store intraindividuelle variabiliteten av koaguleringssevne ved malignitet,

og potensialet for interaksjon mellom orale antikoagulative midler og kreftbekjempende kjemoterapi, krever en hyppigere overvåking av INR (internasjonal normalisert ratio), dersom det besluttes å behandle pasienten med orale antikoagulative midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling, og en graviditetstest bør utføres før behandlingen starter.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tiotepa hos gravide kvinner. I prekliniske studier er det påvist at tiotepa, som de fleste alkyliserende midler, fører til embryoføtal dødelighet og teratogenisitet (se pkt. 5.3). Derfor er tiotepa kontraindisert ved graviditet.

Amming

Det er ukjent om tiotepa blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av de farmakologiske egenskapene og den potensielle toksisiteten for nyfødte/spedbarn som ammes, er amming kontraindisert ved bruk av tiotepa.

Fertilitet

Som de fleste alkyliserende midler, kan tiotepa svekke mannlig og kvinnelig fertilitet. Mannlige pasienter bør søke om kryopreservering av sperm før behandlingen starter, og bør ikke bli far til et barn under behandlingen og i løpet av det første året etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TEPADINA kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er sannsynlig at visse bivirkninger av tiotepa, som svimmelhet, hodepine og tåkesyn kan påvirke disse funksjonene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av tiotepa er undersøkt gjennom en evaluering av bivirkninger rapportert i publiserte data fra kliniske studier. I disse studiene fikk totalt 6588 voksne pasienter og 902 barne- og ungdomspasienter tiotepa som kondisjoneringsbehandling før hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Alvorlige toksisiteter som omfattet de hematologiske, hepatiske og respiratoriske systemene ble ansett som forventede konsekvenser av kondisjoneringsregimet og transplantasjonsprosessen. Disse inkluderer infeksjon og transplantat-mot-vert sykdom (GVHD) som, selv om dette ikke var direkte forbundet, var hovedårsakene til morbiditet og dødelighet, spesielt ved allogen HPCT.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i de forskjellige kondisjoneringsbehandlingene som inkluderer tiotepa er: infeksjoner, cytopeni, akutt GvHD og kronisk GvHD, gastrointestinale sykdommer, hemoragisk cystitt og mukosal inflammasjon.

Leukoencefalopati

Det har blitt observert tilfeller av leukoencefalopati etter behandling med tiotepa hos voksne og pediatrike pasienter med flere tidligere kjemoterapier, inkludert metotreksat og stråleterapi. Noen tilfeller resulterte i dødsfall.

Tabell over bivirkninger

Voksne

Bivirkninger som anses i det minste å ha en mulig relasjon til kondisjoneringsbehandling, inkludert tiotepa, og som er rapportert hos voksne pasienter som mer enn ett isolert tilfelle, er oppført nedenfor etter organklasser og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Økt disposisjon for infeksjoner Sepsis		Toksisk sjokksyndrom	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Behandlingsrelatert sekundær malignitet		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet	Akutt transplantat-mot-vert sykdom Kronisk transplantat-mot-vert sykdom	Overfølsomhet		
Endokrine sykdommer		Hypopituitarisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi Nedsatt appetitt Hyperglykemi			
Psykiatriske lidelser	Forvirring Endringer av mental status	Angst	Sinnsforvirring Nervøsitet Hallusinasjoner Sinnsbevegelse	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine Tåkesyn Encefalopati Kramper Parastesi	Intrakranial aneurisme Ekstrapyramidale forstyrrelser Kognitive lidelser Cerebral blødning		Leukoencefalopati
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Katarakt		
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel Ototoksisitet Tinnitus			
Hjertesykdommer	Arytmi	Takykardi Hjertesvikt	Kardiomyopati Myokarditt	

Karsykdommer	Lymfødem Hypertensjon	Blødning Embolisme		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Idiopatisk pneumoni-syndrom Epistakse	Pulmonært ødem Hoste Pneumonitt	Hypoksi	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Stomatitt Øsofagitt Oppkast Diaré Dyspepsi Buk smerter Enteritt Kolitt	Forstoppelse Gastrointestinal perforasjon Ileus	Gastrointestinalt ulcus	
Sykdommer i lever og galleveier	Venookklusiv leversykdom Hepatomegali Gulsott			
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett Pruritus Alopesi	Erytem	Pigmentforstyrrelser Erythroderm psoriasis	Alvorlige hudreaksjoner inkludert tilfeller av Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter Myalgi Artralgi			
Sykdommer i nyre og urinveier	Hemoragisk cystitt	Dysuri Oliguri Nyresvikt Cystitt Hematuri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Azoospermi, amenoré Vaginal blødning	Menopausale symptomer Kvinnelig infertilitet Mannlig infertilitet		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Asteni Frysninger Generalisert ødem Inflammasjon ved injeksjonsstedet Smerter ved injeksjonsstedet Mukosal inflammasjon	Multiorgansvikt Smerter		

Undersøkelser	Vektøkning Økt mengde bilirubin i blodet Økte transaminaser Økt mengde amylase i blodet	Økte mengder kreatinin i blodet Økte mengder urea i blodet Økte mengder gamma-glutamyltransferase Økte mengder alkaliske fosfater i blodet Økt mengde aspartat-aminotransferase		
---------------	--	---	--	--

Pediatrik populasjon

Bivirkninger som anses i det minste å ha en mulig relasjon til kondisjoneringssystem, inkludert tiotepa, som er rapportert hos barne- og ungdomspasienter som mer enn ett isolert tilfelle, er oppført nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Økt disposisjon for infeksjoner Sepsis	Trombocytopen purpura	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Behandlingsrelatert sekundær malignitet	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet	Akutt transplantat-mot-vert sykdom Kronisk transplantat-mot-vert sykdom		
Endokrine sykdommer	Hypopituitarisme, hypogonadisme Hypotyroidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi Hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser	Endringer av mental status	Mental lidelse grunnet en generell medisinsk tilstand	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Encefalopati Kramper Cerebral blødning Nedsatt hukommelse	Ataksi	Leukoencefalopati
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel		

Hjertesykdommer	Hjertestans	Kardiovaskulær insuffisiens Hjertesvikt	
Karsykdommer	Blødninger	Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Pneumonitt	Idiopatisk pneumoni- syndrom Pulmonær blødning Pulmonært ødem Epistakse Hypoksi Respirasjonsstans	Pulmonal arteriell hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Stomatitt Oppkast Diaré Buk smerter	Enteritt Intestinal obstruksjon	
Sykdommer i lever og galleveier	Venookklusiv leversykdom	Leversvikt	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Erytem Flassing Pigmentforstyrrelse r		Alvorlige hudreaksjoner inkludert tilfeller av Steven- Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vekstretardasjon		
Sykdommer i nyre og urinveier	Blæresykdommer	Nyresvikt Hemoragisk cystitt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Mukosal inflammasjon Smerter Multiorgansvikt		
Undersøkelser	Økt bilirubin i blodet Økte transaminaser Økt kreatinin i blodet Økt mengde aspartat- aminotransferase Økt mengde alanin- aminotransferase	Økte mengder urea i blodet Unormale nivåer av elektrolytter i blodet Økt protrombintid	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent erfaring med overdose av tiotepa.

Den viktigste bivirkningen forventet ved eventuell overdose er myeloablasjon og pancytopeni.

Det er ingen kjente antidot for tiotepa.

Den hematologiske statusen må overvåkes nøye og kraftige støttetiltak må iverksettes etter medisinsk indikasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A C01

Virkningsmekanisme

Tiotepa er et polyfunksjonelt cytotoxisk middel som er kjemisk og farmakologisk beslektet med nitrogensennepegass. Man tror den radiomimetiske virkningen av tiotepa forekommer gjennom frigjøring av etylenimin-radikaler som, akkurat som i strålingsterapi, splitter bindingene i DNA, f.eks. ved alkylering av guanin ved N-7, som bryter bindingen mellom purinbasen og sukkeret og frigjør alkylert guanin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kondisjoneringsbehandlingen må gi cytoreduksjon og helst sykdomsbekjempelse. Tiotepa har margablasjon som dosebegrensende toksisitet, noe som tillater signifikant doseopptrapping ved infusjon av autolog HPCT. Ved allogene HPCT må kondisjoneringsbehandlingen være tilstrekkelig immunosuppressiv og myeloablativ til å overkomme vertens reaksjon av transplantatet. På grunn av sitt svært myeloablative særpreg forsterker tiotepa mottakerens immunosuppresjon og myeloablasjon, og styrker således implantering. Dette kompenserer for tapet av GvHD-relaterte GvL-effekter. Som alkylerende middel produserer tiotepa den mest inngående hemmingen av tumorcellers vekst *in vitro* med den minste økningen av legemidlets konsentrasjon og. På grunn av dens mangel på ekstramedullær toksisitet, til tross for doseopptrapping over myelotoksiske doser, har tiotepa vært brukt i løpet av de siste tiårene, i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler før autolog og allogene HPCT.

Resultatene av publiserte kliniske studier som støtter effekten av tiotepa er oppsummert:

Autolog HPCT:

Hematologiske sykdommer

Implantering: Kondisjoneringsbehandlinger inkludert tiotepa, er påvist å være myeloablative.

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Anslagsvis 43 % ved fem år, har vært rapportert som positiv estimert verdi, noe som bekrefter at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter autolog HPCT er en velbegrunnet og effektiv behandlingsstrategi for behandling av pasienter med hematologiske sykdommer.

Tilbakefall: I alle kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa, har tilbakefallsprosenten etter mer enn 1 år vært rapportert som 60 % eller lavere, noe som ble ansett av legene som terskel for bevis på effektivitet. I noen av kondisjoneringsbehandlingene som ble evaluert, har tilbakefallsprosenten på under 60 % også vært rapportert ved 5 år.

Total overlevelse (OS): OS strakte seg fra 29 % til 87 % med en oppfølging fra 22 til 63 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): RRM positive verdier som strakte seg fra 2,5 % til 29 % ble rapportert. TRM verdier strakte seg fra 0 % til 21 % ved 1 år, noe som bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandling, inkludert tiotepa, for autolog HPCT hos voksne pasienter med hematologiske sykdommer.

Solide tumorer

Implantering: Kondisjoneringsbehandlinger inkludert tiotepa, er påvist å være myeloablative.

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Prosjenter rapportert ved oppfølgingsperioder på mer enn 1 år bekrefter at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter autolog HPCT er effektive valg for behandling av pasienter med solide tumorer.

Tilbakefall: I alle kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa, har tilbakefallsprosenten etter mer enn 1 år vært rapportert som lavere enn 60 %, noe som ble ansett av legene å være terskelen for bevis på effekt. I enkelte tilfeller ble tilbakefallsprosjenter på 35 % og 45 % rapportert ved henholdsvis 5 år og 6 år.

Total overlevelse: OS strakte seg fra 30 % til 87 % med en oppfølging fra 11,7 til 87 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): RRM verdier fra 0 % til 2 % ble rapportert i studiene som ble analysert. TRM verdier fra 0 % til 7,4 % bekreftet sikkerheten av kondisjoneringsbehandling, inkludert tiotepa, for autolog HPCT hos voksne pasienter med solide tumorer.

Allogen HPCT

Hematologiske sykdommer

Implantering: Implantering ble oppnådd (92 % - 100 %) i alle rapporterte kondisjoneringsbehandlinger og ble ansett å forekomme til forventet tid. Det kan derfor konkluderes at kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, er myeloablative.

GvHD (transplantat-mot-vert sykdom): alle evaluerte kondisjoneringsbehandlinger sikret en lav forekomst av akutt GvHD grad III-IV (fra 4 % til 24 %).

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Prosjenter rapportert med oppfølgingsperioder på mer enn 1 år og opp til 5 år bekrefter at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter allogen HPCT er effektive valg for behandling av pasienter med hematologiske sykdommer.

Tilbakefall: I alle kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa, har tilbakefallsprosenten etter mer enn 1 år vært rapportert som lavere enn 40 % (noe som ble ansett av legene å være terskelen for bevis på effekt). I noen tilfeller ble tilbakefallsprosjenter på under 40 % også rapportert ved 5 år og 10 år.

Total overlevelse: OS strakte seg fra 31 % til 81 % med en oppfølging fra 7,3 til 120 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): lave verdier har vært rapportert, noe som bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, for allogen HPCT hos voksne pasienter med hematologiske sykdommer.

Pediatrik populasjon

Autolog HPCT

Solide tumorer

Implantering: Har vært oppnådd med alle rapporterte kondisjoneringsregimene inkludert tiotepa.

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Med en oppfølgingsperiode på 36 til 57 måneder strakte DFS seg fra 46 % til 70 % i de rapporterte studiene. Tatt i betraktning at alle pasientene ble behandlet for solide tumorer av høy risiko, bekrefter DFS-resultatene at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter autolog HPCT er effektive terapeutiske strategier for behandling av barne- og ungdomspasienter med solide tumorer.

Tilbakefall: Tilbakefallsprosenten i alle de rapporterte kondisjoneringsregimene som inneholder tiotepa, strakte seg fra 33 % til 57 % ved 12 til 57 måneder. Tatt i betraktning at alle pasientene lider av residive tumorer, eller tumorer med dårlige prognoser, støtter disse prosentverdiene effektiviteten av kondisjoneringsregimer basert på tiotepa.

Total overlevelse (OS): OS strakte seg fra 17 % til 84 % med en oppfølging fra 12,3 til 99,6 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): RRM verdier fra 0 % til 26,7 % ble rapportert. TRM verdier fra 0 % til 18 % bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, for autolog HPCT hos barne- og ungdomspasienter med solide tumorer.

Allogen HPCT

Hematologiske sykdommer

Implantering: Er oppnådd med alle de evaluerte kondisjoneringsregimene, inkludert tiotepa, med en suksessrate på 96 % - 100 %. Den hematologiske restitusjonen er innen den forventede tiden.

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Prosent på 40 % - 75 % med oppfølging på mer enn 1 år er rapportert. DFS-resultatene bekrefter at kondisjoneringsbehandling som inneholder tiotepa etter allogen HPCT er effektive terapeutiske strategier for behandling av barne- og ungdomspasienter med hematologiske sykdommer.

Tilbakefall: Tilbakefallsprosenten var innenfor området på 15 % - 44 % i alle de rapporterte kondisjoneringsregimene som inneholder tiotepa. Disse dataene støtter effektiviteten av kondisjoneringsregimer basert på tiotepa ved alle hematologiske sykdommer.

Total overlevelse (OS): OS strakte seg fra 50 % til 100 % med en oppfølging fra 9,4 til 121 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): RRM verdier fra 0 % til 2,5 % ble rapportert. TRM verdier fra 0 % til 30 % bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, for allogen HPCT hos barne- og ungdomspasienter med hematologiske sykdommer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av tiotepa i den gastrointestinale trakten er upålitelig: tiotepa kan ikke administreres oralt på grunn av ustabil syrenivå.

Distribusjon

Tiotepa er en svært lipofil blanding. Etter intravenøs administrering passer plasmakonsentrasjonene til virkestoffet inn i en todelt modell med en hurtig distribusjonsfase. Distribusjonsvolumet av tiotepa er stort og har vært rapportert med et omfang på 40,8 l/m² til 75 l/m², hvilket indikerer distribusjon til totalt kroppsvann. Det åpenbare distribusjonsvolumet av tiotepa ser ut til å være uavhengig av den administrerte dosen. Fraksjonen som ikke er bundet til proteiner i plasma er på 70-90 %. Ubetydelig binding av tiotepa til gammaglobulin og minimal albuminbinding (10-30 %) har vært rapportert. Etter intravenøs administrering er eksponeringen av legemidlet i CSF nesten lik det som oppnås i plasma. Gjennomsnittsførholdet av AUC i CSF til plasma er 0,93 for tiotepa. CSF- og plasmakonsentrasjonene av TEPA, den første rapporterte aktive metabolitten i tiotepa, overskrider konsentrasjonene i den opprinnelige komponenten.

Biotransformasjon

Tiotepa gjennomgår en hurtig og omfattende hepatisk metabolisme, og metabolitter kunne påvises i urinen innen 1 time etter infusjon. Metabolittene er aktive alkylende midler, men den rollen de spiller i den antitumorale aktiviteten til tiotepa er ennå ikke klarlagt. Tiotepa gjennomgår oksidativ avsvovling via cytokrom P450 isoenzymene CYP2B og CYP3A til den store og aktive metabolitten TEPA (trietylenfosforamid). Den totale utskilte mengden av tiotepa og dens identifiserte metabolitter utgjør 54-100 % av den totale alkylende aktiviteten, noe som indikerer tilstedeværelse av andre alkylende metabolitter. Under konvertering av GSH-konjugater til N-acetylcystein-konjugater, dannes GSH-, cysteinylglysin- og cystein-konjugater. Disse metabolittene kan ikke påvises i urin og, hvis de dannes, utskilles sannsynligvis i galle eller som midlertidige metabolitter som raskt omdannes til tiotepa-merkaptur.

Eliminasjon

Den totale utskillelsen av tiotepa var fra 11,4 til 23,2 l/h/m². Halveringstiden for eliminasjon varierte fra 1,5 til 4,1 timer. De identifiserte metabolittene TEPA, monoklorotepa og tiotepa-merkaptur utskilles alle i urinen. Urinutskillelse av tiotepa og TEPA er nesten fullstendig etter henholdsvis 6 og 8 timer. Den gjennomsnittlige gjenfinningen av tiotepa og dens metabolitter i urin er 0,5 % for uforandret legemiddel og monoklorotepa, og 11 % for TEPA og tiotepa-merkaptur.

Linearitet/ikke-linearitet

Det finnes ikke noe klart bevis på metning av metabolske clearance mekanismer ved høye doser av tiotepa.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Det virker ikke som at farmakokinetikken til høye doser med tiotepa hos barn mellom 2 og 12 år varierer fra de som er rapportert hos barn som mottar 75 mg/m² eller voksne som mottar tilsvarende doser.

Nedsatt nyrefunksjon

Virkningene av nedsatt nyrefunksjon på eliminasjon av tiotepa har ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Virkningene av nedsatt leverfunksjon på metabolismen og eliminasjon av tiotepa har ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen konvensjonelle studier av toksisitetstester ved akutte eller gjentatt dosering er utført. Tiotepa ble påvist å være genotoksisk *in vitro* og *in vivo*, og karsinogent hos mus og rotter. Det er påvist at tiotepa svekker fertiliteten og påvirker spermatogenesisen hos hannmus, og svekker ovariefunksjonen hos hunnmus. Det var teratogent hos mus og rotter, og fosterdødelig hos kaniner. Disse virkningene ble sett ved doser mindre enn de som brukes på mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

TEPADINA er ustabil i syremedium.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

18 måneder.

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter rekonstituering har vært påvist i 8 timer ved 2 °C – 8 °C.

Etter fortykning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter fortykning har vært påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C, og i 4 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart etter fortykning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og vil vanligvis ikke være lenger enn ovennevnte vilkår, med mindre fortykning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C)

Skal ikke fryses.

Etter rekonstituering og fortykning

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortykning av legemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart glass type I hetteglass med bromobutylpropp, inneholdende 15 mg tiotepa.
Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av TEPADINA

Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft må overveies. Alle overflyttingsprosedyrer krever streng fastholdelse av aseptiske teknikker, helst med bruk av en vertikal laminær avtrekkshette.

Som med andre cytotoksiske blandinger må forsiktighet utvises ved håndtering og preparering av TEPADINA oppløsninger for å unngå utilsiktet kontakt med hud eller slimhinner. Lokale reaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering til tiotepa kan forekomme. Det anbefales å bruke hansker når oppløsningen for infusjonsvæske klargjøres. Dersom tiotepa oppløsningen utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann. Dersom tiotepa utilsiktet kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann.

Rekonstituering

TEPADINA må rekonstitueres med 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker.

Bruk en sprøyte med nål, og trekk aseptisk opp 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker.

Injiser innholdet i sprøyten inn i hetteglasset gjennom gummiproppen.

Fjern sprøyten og nålen og bland for hånd ved gjentatte omvendinger.

Kun fargeløse oppløsninger, uten partikler, må brukes. Rekonstituerte oppløsninger kan av og til være melkehvite; slike oppløsninger kan fortsatt administreres.

Ytterligere fortykning i infusjonsposen

Den rekonstituerte oppløsningen er hypotonisk og må fortyknes ytterligere før administrering med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning (1000 ml hvis dosen er høyere enn 500 mg), eller med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for å oppnå en endelig TEPADINA-konsentrasjon mellom 0,5 og 1 mg/ml.

Administrering

TEPADINA infusjonsoppløsning må inspiseres visuelt for partikler før administrering. Oppløsninger med bunnfall må kasseres. Før og etter hver infusjon må den intravenøse kateterslangen skylles med omtrent 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning.

Infusjonsvæsken må administreres til pasienter ved bruk av et infusjonssett utstyrt med et 0,2 mikrometer filter. Filtrering endrer ikke oppløsningens styrke.

Destruksjon

TEPADINA er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
Tel. +39-02 40700445
adienne@adienne.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/622/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010

Dato for siste fornyelse: 15. mars 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

TEPADINA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver inneholder 100 mg tiotepa.

Etter rekonstituering med 10 ml vann til injeksjonsvæsker, vil hver ml oppløsning inneholde 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

For den fullstendige listen over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

TEPADINA er indisert, sammen med andre kjemoterapeutiske legemidler:

- med eller uten TBI (total body irradiation), som kondisjoneringsbehandling før allogene eller autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HPCT), ved hematologiske sykdommer hos voksne eller barne- og ungdomspasienter.
- når kjemoterapi i høy dose med HPCT-støtte er hensiktsmessig for behandling av solide tumorer hos voksne og barne- og ungdomspasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrering av TEPADINA må overvåkes av en lege med erfaring i kondisjoneringsbehandling før hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Dosering

TEPADINA administreres ved forskjellige doser, i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, til pasienter med hematologiske sykdommer eller solide tumorer før HPCT.

Doseringen av TEPADINA rapporteres, hos voksne og barne- og ungdomspasienter, i henhold til hva slags HPCT (autolog eller allogene) og sykdom.

Voksne

AUTOLOG HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LYMFOM

Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

SENTRALNERVESYSTEMET (CNS) LYMFOM

Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

MULTIPPELT MYELOM

Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 2 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

BRYSTKREFT

Den anbefalte dosen er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 3 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

CNS TUMORER

Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 3 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

OVARIEKREFT

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 500 mg/m² (13,51 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

GERMINALCELLETUMORER

Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LYMFOM

Den anbefalte dosen ved lymfom er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

MULTIPPELT MYELOM

Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 185 mg/m² (5 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LEUKEMI

Den anbefalte dosen er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 2 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

TALASSEMI

Den anbefalte dosen er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Pediatriisk populasjon

AUTOLOG HPCT

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 til 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

CNS TUMORER

Den anbefalte dosen er fra 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den totale maksimale samlede dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LEUKEMI

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

TALASSEMI

Den anbefalte dosen er fra 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

REFRAKTÆR CYTOPENI

Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ARVELIGE SYKDOMMER

Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

SIGDECELLEANEMI

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke foretatt studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ettersom tiotepa og dens metabolitter i liten grad utskilles gjennom urinen er det ikke anbefalt med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales imidlertid å utvise forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke foretatt studier på bruk av tiotepa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ettersom tiotepa hovedsakelig metaboliseres gjennom leveren må det utvises forsiktighet når tiotepa brukes hos pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon, spesielt hos de med alvorlig nedsatt leverfunksjon. I henhold til medisinske vurderinger er dosejustering ikke anbefalt ved midlertidige forandringer i leverparametrene (se pkt. 4.4).

Eldre

Administrering av tiotepa til eldre pasienter er ikke spesifikt undersøkt. I kliniske studier fikk imidlertid en andel av pasientene over 65 år den samme totale dosen som de andre pasientene. Det ble ikke ansett som nødvendig å justere dosen.

Administrasjonsmåte

TEPADINA må administreres av kvalifisert helsepersonell som en 2-4 timers intravenøs infusjon via et sentralt venekateter.

TEPADINA må rekonstitueres med 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Totalvolumet på hver rekonstituerte kanyle som blir gitt bør videre fortynnes med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning før administrering (1000ml hvis dosen er høyere enn 500 mg). Hos barn, hvis dosen er lavere enn 250 mg kan det brukes et egnet volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning for å oppnå en endelig TEPADINA-konsentrasjon på mellom 0,5 og 1 mg/ml. For instruksjoner vedrørende rekonstituering og ytterligere fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt 6.6.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Lokale reaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering for tiotepa kan forekomme. Det anbefales derfor å bruke hansker når oppløsningen til infusjonsvæsken klargjøres. Dersom tiotepa oppløsningen utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann. Dersom tiotepa utilsiktet kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet.

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

Samtidig bruk med gulfebervaksine og vaksiner med levende virus og bakterier (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Konsekvensen av behandling med tiotepa ved anbefalt dose og tidsramme er uttalt myelosuppresjon, som inntreffer hos alle pasienter. Alvorlig granulocytopeni, trombocytopeni, anemi eller enhver kombinasjon av disse kan forekomme. Hyppige fullstendige blodtelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, og blodplattetelling må utføres under behandlingen og til restitusjon oppnås. Støtte av produksjonen av blodplater og røde blodceller, samt bruk av vekstfaktorer som granulocytstimerende faktor (G-CSF), bør anvendes når det er medisinsk indisert. Daglige tellinger av hvite blodceller og blodplater i minst 30 dager anbefales ved behandling med tiotepa og etter transplantasjon.

Profylaktisk eller empirisk bruk av antiinfektiva (bakteriell, fungal, viral) bør overveies for forebygging og håndtering av infeksjoner i løpet av perioden med nøytropeni.

Det er ikke foretatt studier på bruk av tiotepa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ettersom tiotepa hovedsakelig metaboliseres gjennom leveren, må det utvises forsiktighet når tiotepa brukes hos pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon, spesielt hos de med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ved behandling av slike pasienter er det anbefalt at serum transaminase, alkalisk fosfatase og bilirubin overvåkes jevnlig etter transplantasjon, slik at hepatotoksisitet kan påvises tidlig.

Pasienter som tidligere har mottatt strålebehandling, større enn eller lik tre sykluser med kjemoterapi, eller tidligere stamcelletransplantasjon kan ha en større risiko for veneokklusiv sykdom (se pkt. 4.8)

Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesykdommer i anamnesen, og hjertefunksjonen må jevnlig overvåkes hos pasienter som mottar tiotepa.

Forsiktighet må utvises hos pasienter med nyresykdommer i anamnesen, og periodisk overvåking av nyrefunksjonen bør vurderes ved behandling med tiotepa.

Tiotepa kan indusere pulmonær toksisitet som kan komme i tillegg til virkningene produsert av andre cytotoxiske midler (busulfan, fludarabin og cyklofosamid) (se pkt. 4.8).

Tidligere hjernebestråling og kraniospinal bestråling kan bidra til alvorlige toksiske reaksjoner (f.eks. encefalopati).

Den økte risikoen for en sekundær malignitet med tiotepa, et kjent karsinogen for mennesker, må forklares for pasienten.

Samtidig bruk med levende, svekkede vaksiner (bortsett fra gulfebervaksine), fenytoin og fosfenytoin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

En spesifikk klinisk overvåking bør utføres under samtidig bruk av tiotepa og hemmere av CYP2B6 eller CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Som de fleste alkylende midler kan tiotepa svekke mannlig eller kvinnelig fertilitet. Mannlige pasienter bør søke om kryopreservering av sperm før behandlingen startes, og bør ikke bli far til et barn under behandlingen og i løpet av det første året etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke interaksjoner med tiotepa

Vaksiner med levende virus og bakterielle vaksiner må ikke administreres til en pasient som mottar et immunsuppressivt kjemoterapeutisk middel, og det må gå minst tre måneder mellom behandlingsslutt og vaksinerings.

Det ser ut til at tiotepa metaboliseres via CYP2B6 og CYP3A4. Samtidig administrasjon med hemmere av CYP2B6 (f.eks. klopidogrel og ticlopidin) eller CYP3A4 (f.eks. azole antifungale midler, makrolider som erytromycin, klaritromycin, telitromycin og proteasehemmere) kan øke plasmakonsentrasjonen av tiotepa og potensielt redusere konsentrasjonen av den aktive metabolitten TEPA. Samtidig administrasjon av induktorer av cytokrom P450 (som rifampicin, karbamazepin, fenobarbital) kan øke metabolismen av tiotepa og føre til økte plasmakonsentrasjoner av den aktive metabolitten. Derfor bør pasienter overvåkes grundig klinisk ved samtidig bruk av tiotepa og disse legemidlene.

Tiotepa er en svak hemmer for CYP2B6, og kan dermed potensielt øke plasmakonsentrasjonene av stoffer metabolisert via CYP2B6, som ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz og cyklofosfamid. CYP2B6 katalyserer metabolismen av cyklofosfamid til dens aktive form, 4-hydroksylcyklofosfamid (4-OHCP), og samtidig administrasjon av tiotepa kan derfor føre til økte konsentrasjoner av den aktive 4-OHCP. Derfor bør en klinisk overvåking utføres under samtidig bruk av tiotepa og disse legemidlene.

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk:

Gulfebervaksine: risiko for generell fatal vaksineindusert sykdom.

Mer generelt må ikke vaksiner med levende virus og bakterielle vaksiner administreres til en pasient som mottar et immunsuppressivt kjemoterapeutisk middel, og det må gå minst tre måneder mellom behandlingsslutt og vaksinerings.

Samtidig bruk ikke anbefalt:

Levende, svekkede vaksiner (bortsett fra gulfeber): risiko for systemisk, muligens dødelig sykdom. Denne risikoen øker hos pasienter som allerede er immunsupprimert av en underliggende sykdom.

En inaktivert vaksine bør i stedet benyttes, når dette er mulig (poliomyelitt).

Fenytoin: risiko for forverring av konvulsjoner (kramper) som en følge av redusert absorpsjon av fenytoin i fordøyelsessystemet forårsaket av cytotoksiske legemidler, eller risiko for økning av toksisitet eller nedsatt effekt av cytotoksisk legemiddel på grunn av økt hepatisk metabolisme av fenytoin.

Samtidig bruk som bør overveies:

Ciklosporin, takrolimus: overdreven immunsuppresjon med risiko for lymfeproliferasjon.

Alkylerende kjemoterapeutiske midler, inkludert tiotepa, hemmer pseudokolinesterase i plasma med 35% til 70%. Virkningen av suksinylkolin kan forlenges med 5 til 15 minutter.

Tiotepa må ikke administreres samtidig med cyklofosfamid når begge legemidlene er tilstede i samme kondisjoneringsbehandling. TEPADINA må gis etter at alle infusjoner med cyklofosfamid er fullført.

Samtidig bruk av tiotepa og andre myelosuppressive eller myelotoksiske midler (f.eks. cyklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) kan potensielt øke risikoen for hematologiske bivirkninger grunnet overlappende toksisitetsprofiler av disse legemidlene.

Vanlige interaksjoner for alle cytotoksika

På grunn av den økte risikoen for blodpropp ved malignitet, benyttes ofte behandling med antikoagulative midler. Den store intraindividuelle variabiliteten av koaguleringssevne ved malignitet,

og potensialet for interaksjon mellom orale antikoagulative midler og kreftbekjempende kjemoterapi, krever en hyppigere i overvåking av INR (internasjonal normalisert ratio), dersom det besluttet å behandle pasienten med orale antikoagulative midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling, og en graviditetstest bør utføres før behandlingen starter.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tiotepa hos gravide kvinner. I prekliniske studier er det påvist at tiotepa, som de fleste alkylende midler, fører til embryoføtal dødelighet og teratogenisitet (se pkt. 5.3). Derfor er tiotepa kontraindisert ved graviditet.

Amming

Det er ukjent om tiotepa blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av de farmakologiske egenskapene og den potensielle toksisiteten for nyfødte/spedbarn som ammes, er amming kontraindisert ved bruk av tiotepa.

Fertilitet

Som de fleste alkylende midler, kan tiotepa svekke mannlig og kvinnelig fertilitet.

Mannlige pasienter bør søke om kryopreservering av sperm før behandlingen starter, og bør ikke bli far til et barn under behandlingen og i løpet av det første året etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TEPADINA kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er sannsynlig at visse bivirkninger av tiotepa, som svimmelhet, hodepine og tåkesyn kan påvirke disse funksjonene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av tiotepa er undersøkt gjennom en evaluering av bivirkninger rapportert i publiserte data fra kliniske studier. I disse studiene fikk totalt 6588 voksne pasienter og 902 barne- og ungdomspasienter tiotepa som kondisjoneringsbehandling før hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Alvorlige toksisiteter som omfattet de hematologiske-, hepatiske- og respiratoriske systemene ble ansett som forventede konsekvenser av kondisjoneringsregimet og transplantasjonsprosessen. Disse inkluderer infeksjon og transplantat-mot-vert sykdom (GVHD) som, selv om dette ikke var direkte forbundet, var hovedårsakene til morbiditet og dødelighet, spesielt ved alloge HPCT.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i de forskjellige kondisjoneringsbehandlinger som inkluderer tiotepa er: infeksjoner, cytopeni, akutt GvHD og kronisk GvHD, gastrointestinale sykdommer, hemoragisk cystitt, og mukosal inflammasjon.

Leukoencefalopati

Det har blitt observert tilfeller av leukoencefalopati etter behandling med tiotepa hos voksne og pediatrike pasienter med flere tidligere kjemoterapier, inkludert metotreksat og stråleterapi. Noen tilfeller resulterte i dødsfall.

Tabell over bivirkninger

Voksne

Bivirkninger som anses i det minste å ha en mulig relasjon til kondisjonierungsbehandling, inkludert tiotepa, og som er rapportert hos voksne pasienter som mer enn ett isolert tilfelle, er oppført nedenfor etter organklasser og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Økt disposisjon for infeksjoner Sepsis		Toksisk sjokksyndrom	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)		Behandlingsrelatert sekundær malignitet		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet	Akutt transplantat-mot-vert sykdom Kronisk transplantat-mot-vert sykdom	Overfølsomhet		
Endokrine sykdommer		Hypopituitarisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi Nedsatt appetitt Hyperglykemi			
Psykiatriske lidelser	Forvirring Endringer av mental status	Angst	Sinnsforvirring Nervøsitet Hallusinasjoner Sinnsbevegelse	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine Tåkesyn Encefalopati Kramper Parastesi	Intrakranial aneurisme Ekstrapyramidale forstyrrelser Kognitive lidelser Cerebral blødning		Leukoencefalopati
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Katarakt		
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel Ototoksisitet Tinnitus			
Hjertesykdommer	Arytmi	Takykardi Hjertesvikt	Kardiomyopati Myokarditt	
Karsykdommer	Lymfødem Hypertensjon	Blødning Embolisme		

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Idiopatisk pneumoni-syndrom Epistakse	Pulmonært ødem Hoste Pneumonitt	Hypoksi	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Stomatitt Øsofagitt Oppkast Diaré Dyspepsi Buk smerter Enteritt Kolitt	Forstoppelse Gastrointestinal perforasjon Ileus	Gastrointestinalt ulcus	
Sykdommer i lever og galleveier	Venookklusiv leversykdom Hepatomegali Gulsott			
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett Pruritus Alopeci	Erytem	Pigmentforstyrrelser Erythroderm psoriasis	Alvorlige hudreaksjoner inkludert tilfeller av Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Rygg smerter Myalgi Artralgi			
Sykdommer i nyre og urinveier	Hemoragisk cystitt	Dysuri Oliguri Nyresvikt Cystitt Hematuri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Azoospermi, amenoré Vaginal blødning	Menopausale symptomer Kvinnelig infertilitet Mannlig infertilitet		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Asteni Frysninger Generalisert ødem Inflammasjon ved injeksjonsstedet Smerter ved injeksjonsstedet Mukosal inflammasjon	Multiorgansvikt Smerter		

Undersøkelser	Vektøkning Økt mengde bilirubin i blodet Økte transaminaser Økt mengde amylase i blodet	Økte mengder kreatinin i blodet Økte mengder urea i blodet Økte mengder gamma-glutamyltransferase Økte mengder alkaliske fosfater i blodet Økt mengde aspartat-aminotransferase		
---------------	--	---	--	--

Pediatrik populasjon

Bivirkninger som anses i det minste å ha en mulig relasjon til kondisjoneringssystem, inkludert tiotepa, som er rapportert hos barne- og ungdomspasienter som mer enn ett isolert tilfelle, er oppført nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Økt disposisjon for infeksjoner Sepsis	Trombocytopen purpura	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Behandlingsrelatert sekundær malignitet	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet	Akutt transplantat-mot-vert sykdom Kronisk transplantat-mot-vert sykdom		
Endokrine sykdommer	Hypopituitarisme, hypogonadisme Hypotyroidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi Hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser	Endringer av mental status	Mental lidelse grunnet en generell medisinsk tilstand	

Nevrologiske sykdommer	Hodepine Encefalopati Kramper Cerebral blødning Nedsatt hukommelse	Ataksi	Leuko-encefalopati
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel		
Hjertesykdommer	Hjertestans	Kardiovaskulær insuffisiens Hjertesvikt	
Karsykdommer	Blødninger	Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Pneumonitt	Idiopatisk pneumoni-syndrom Pulmonær blødning Pulmonært ødem Epistakse Hypoksi Respirasjonsstans	Pulmonal arteriell hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Stomatitt Oppkast Diaré Buk smerter	Enteritt Intestinal obstruksjon	
Sykdommer i lever og galleveier	Venookklusiv leversykdom	Leversvikt	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Erytem Flassing Pigmentforstyrrelser		Alvorlige hudreaksjoner inkludert tilfeller av Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vekstretardasjon		
Sykdommer i nyre og urinveier	Blæresykdommer	Nyresvikt Hemoragisk cystitt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Mukosal inflammasjon Smerter Multiorgansvikt		

Undersøkelser	Økt bilirubin i blodet Økte transaminaser Økt kreatinin i blodet Økt mengde aspartat-aminotransferase Økt mengde alanin-aminotransferase	Økte mengder urea i blodet Unormale nivåer av elektrolytter i blodet Økt protrombintid	
---------------	--	--	--

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent erfaring med overdose av tiotepa. Den viktigste bivirkningen forventet ved eventuell overdose er myeloablasjon og pancytopeni.

Det er ingen kjente antidot for tiotepa.

Den hematologiske statusen må overvåkes nøye og kraftige støttetiltak må iverksettes etter medisinsk indikasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, alkyleringsmidler, ATC-kode: L01A C01

Virkningsmekanisme

Tiotepa er et polyfunksjonelt cytotoxisk middel som er kjemisk og farmakologisk beslektet med nitrogensenepsgass. Man tror den radiomimetiske virkningen av tiotepa forekommer gjennom frigjøring av etylenimin-radikaler som, akkurat som i strålingsterapi, splitter bindingene i DNA, f.eks. ved alkylering av guanin ved N-7, som bryter bindingen mellom purinbasen og sukkeret og frigjør alkylert guanin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kondisjoneringsbehandlingen må gi cytoreduksjon og helst sykdomsbekjempelse. Tiotepa har margablasjon som dosebegrensende toksisitet, noe som tillater signifikant doseopptrapping ved infusjon av autolog HPCT. Ved allogen HPCT må kondisjoneringsbehandlingen være tilstrekkelig immunosuppressiv og myeloablativ til å overkomme vertens rejeksjon av transplantatet. På grunn av sitt svært myeloablative særpreg forsterker tiotepa mottakerens immunosuppresjon og myeloablasjon, og styrker således implantering. Dette kompenserer for tapet av GvHD-relaterte GvL-effekter. Som alkylerende middel produserer tiotepa den mest inngående hemmingen av tumorcellers vekst *in vitro* med den minste økningen av legemidlets konsentrasjon og. På grunn av dens mangel på ekstramedullær toksisitet, til tross for doseopptrapping over myelotoksiske doser, har tiotepa vært brukt i løpet av de siste tiårene, i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler før autolog og allogen HPCT.

Resultatene av publiserte kliniske studier som støtter effekten av tiotepa er oppsummert:

Autolog HPCT

Hematologiske sykdommer

Implantering: Kondisjoneringsbehandlinger inkludert tiotepa, er påvist å være myeloablative.

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Anslagsvis 43 % ved fem år, har vært rapportert som positiv estimert verdi, noe som bekrefter at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter autolog HPCT er en velbegrunnet og effektiv behandlingsstrategi for behandling av pasienter med hematologiske sykdommer.

Tilbakefall: I alle kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa, har tilbakefallsprosenten etter mer enn 1 år vært rapportert som 60 % eller lavere, noe som ble ansett av legene som terskel for bevis på effektivitet. I noen av kondisjoneringsbehandlingene som ble evaluert, har tilbakefallsprosenten på under 60 % også vært rapportert ved 5 år.

Total overlevelse (OS): OS strakte seg fra 29 % til 87 % med en oppfølging fra 22 til 63 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): RRM positive verdier som strakte seg fra 2,5 % til 29 % ble rapportert. TRM verdier strakte seg fra 0 % til 21 % ved 1 år, noe som bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandling, inkludert tiotepa, for autolog HPCT hos voksne pasienter med hematologiske sykdommer.

Solide tumorer

Implantering: Kondisjoneringsbehandlinger inkludert tiotepa, er påvist å være myeloablative.

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Prosenten rapportert ved oppfølgingsperioder på mer enn 1 år bekrefter at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter autolog HPCT er effektive valg for behandling av pasienter med solide tumorer.

Tilbakefall: I alle kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa, har tilbakefallsprosenten etter mer enn 1 år vært rapportert som lavere enn 60 %, noe som ble ansett av legene å være terskelen for bevis på effekt. I enkelte tilfeller ble tilbakefallsprosenten på 35 % og 45 % rapportert ved henholdsvis 5 år og 6 år.

Total overlevelse: OS strakte seg fra 30 % til 87 % med en oppfølging fra 11,7 til 87 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): RRM verdier fra 0 % til 2 % ble rapportert i studiene som ble analysert. TRM -verdier fra 0 % til 7,4 % bekreftet sikkerheten av kondisjoneringsbehandling, inkludert tiotepa, for autolog HPCT hos voksne pasienter med solide tumorer.

Allogen HPCT

Hematologiske sykdommer

Implantering: Implantering ble oppnådd (92 % - 100 %) i alle rapporterte kondisjoneringsbehandlinger og ble ansett å forekomme til forventet tid. Det kan derfor konkluderes at kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, er myeloablative.

GvHD (transplantat-mot-vert sykdom): alle evaluerte kondisjoneringsbehandlinger sikret en lav forekomst av akutt GvHD grad III-IV (fra 4 % til 24 %).

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Prosenten rapportert med oppfølgingsperioder på mer enn 1 år og opp til 5 år bekrefter at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter allogen HPCT er effektive valg for behandling av pasienter med hematologiske sykdommer.

Tilbakefall: I alle kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa, har tilbakefallsprosenten etter mer enn 1 år vært rapportert som lavere enn 40 % (noe som ble ansett av legene å være terskelen for bevis på effekt). I noen tilfeller ble tilbakefallsprosenten på under 40 % også rapportert ved 5 år og 10 år.

Total overlevelse: OS strakte seg fra 31 % til 81 % med en oppfølging fra 7,3 til 120 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): lave verdier har vært rapportert, noe som bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, for allogen HPCT hos voksne pasienter med hematologiske sykdommer.

Pediatrik populasjon

Autolog HPCT

Solide tumorer

Implantering: Har vært oppnådd med alle rapporterte kondisjoneringsregimene inkludert tiotepa.

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Med en oppfølgingsperiode på 36 til 57 måneder strakte DFS seg fra 46 % til 70 % i de rapporterte studiene. Tatt i betraktning at alle pasientene ble behandlet for solide tumorer av høy risiko, bekrefter DFS-resultatene at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter autolog HPCT er effektive terapeutiske strategier for behandling av barne- og ungdomspasienter med solide tumorer.

Tilbakefall: Tilbakefallsprosenten i alle de rapporterte kondisjoneringsregimene som inneholder tiotepa, strakte seg fra 33 % til 57 % ved 12 til 57 måneder. Tatt i betraktning at alle pasientene lider av residive tumorer, eller tumorer med dårlige prognoser, støtter disse prosentverdiene effektiviteten av kondisjoneringsregimer basert på tiotepa.

Total overlevelse (OS): OS strakte seg fra 17 % til 84 % med en oppfølging fra 12,3 til 99,6 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): RRM verdier fra 0 % til 26,7 % ble rapportert. TRM verdier fra 0 % til 18 % bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, for autolog HPCT hos barne- og ungdomspasienter med solide tumorer.

Allogen HPCT

Hematologiske sykdommer

Implantering: Er oppnådd med alle de evaluerte kondisjoneringsregimene, inkludert tiotepa, med en suksessrate på 96 % - 100 %. Den hematologiske restitusjonen er innen den forventede tiden.

Sykdomsfri overlevelse (DFS): Prosenten på 40 % - 75 % med oppfølging på mer enn 1 år er rapportert. DFS-resultatene bekrefter at kondisjoneringsbehandling som inneholder tiotepa etter allogen HPCT er effektive terapeutiske strategier for behandling av barne- og ungdomspasienter med hematologiske sykdommer.

Tilbakefall: Tilbakefallsprosenten var innenfor området på 15 % - 44 % i alle de rapporterte kondisjoneringsregimene som inneholder tiotepa. Disse dataene støtter effektiviteten av kondisjoneringsregimer basert på tiotepa ved alle hematologiske sykdommer.

Total overlevelse (OS): OS strakte seg fra 50 % til 100 % med en oppfølging fra 9,4 til 121 måneder.

Regimerelatert mortalitet (RRM) og transplantatrelatert mortalitet (TMR): RRM verdier fra 0 % til 2,5 % ble rapportert. TRM verdier fra 0 % til 30 % bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, for allogen HPCT hos barne- og ungdomspasienter med hematologiske sykdommer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av tiotepa i den gastrointestinale trakten er upålitelig: tiotepa kan ikke administreres oralt på grunn av ustabil syrenivå.

Distribusjon

Tiotepa er en svært lipofil blanding. Etter intravenøs administrering passer plasmakonsentrasjonene til virkestoffet inn i en todelt modell med en hurtig distribusjonsfase. Distribusjonsvolumet av tiotepa er stort og har vært rapportert med et omfang på 40,8 l/m² til 75 l/m², hvilket indikerer distribusjon til totalt kroppsvann. Det åpenbare distribusjonsvolumet av tiotepa ser ut til å være uavhengig av den administrerte dosen. Fraksjonen som ikke er bundet til proteiner i plasma er på 70-90 %. Ubetydelig binding av tiotepa til gammaglobulin og minimal albuminbinding (10-30 %) har vært rapportert. Etter intravenøs administrering er eksponeringen av legemidlet i CSF nesten lik det som oppnås i plasma. Gjennomsnittsførholdet av AUC i CSF til plasma er 0,93 for tiotepa. CSF- og plasmakonsentrasjonene av TEPA, den første rapporterte aktive metabolitten i tiotepa, overskrider konsentrasjonene i den opprinnelige komponenten.

Biotransformasjon

Tiotepa gjennomgår en hurtig og omfattende hepatisk metabolisme, og metabolitter kunne påvises i urinen innen 1 time etter infusjon. Metabolittene er aktive alkylende midler, men den rollen de spiller i den antitumorale aktiviteten til tiotepa er ennå ikke klarlagt. Tiotepa gjennomgår oksidativ avsvovling via cytokrom P450 isoenzymene CYP2B og CYP3A til den store og aktive metabolitten TEPA (trietylenfosforamid). Den totale utskilte mengden av tiotepa og dens identifiserte metabolitter utgjør 54-100 % av den totale alkylende aktiviteten, noe som indikerer tilstedeværelse av andre alkylende metabolitter. Under konvertering av GSH-konjugater til N-acetylcystein-konjugater, dannes GSH-, cysteinylglysin- og cystein-konjugater. Disse metabolittene kan ikke påvises i urin og, hvis de dannes, utskilles sannsynligvis i galle eller som midlertidige metabolitter som raskt omdannes til tiotepa-merkaptur.

Eliminasjon

Den totale utskillelsen av tiotepa var fra 11,4 til 23,2 l/h/m². Halveringstiden for eliminasjon varierte fra 1,5 til 4,1 timer. De identifiserte metabolittene TEPA, monoklorotepa og tiotepa-merkaptur utskilles alle i urinen. Urinutskillelse av tiotepa og TEPA er nesten fullstendig etter henholdsvis 6 og 8 timer. Den gjennomsnittlige gjenfinningen av tiotepa og dens metabolitter i urin er 0,5 % for uforandret legemiddel og monoklorotepa, og 11 % for TEPA og tiotepa-merkaptur.

Linearitet/ikke-linearitet

Det finnes ikke noe klart bevis på metning av metabolske clearance mekanismer ved høye doser av tiotepa.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Det virker ikke som at farmakokinetikken til høye doser med tiotepa hos barn mellom 2 og 12 år varierer fra de som er rapportert hos barn som mottar 75 mg/m² eller voksne som mottar tilsvarende doser.

Nedsatt nyrefunksjon

Virkningene av nedsatt nyrefunksjon på eliminasjon av tiotepa har ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Virkningene av nedsatt leverfunksjon på metabolismen og eliminasjon av tiotepa har ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen konvensjonelle studier av toksisitetstester ved akutte eller gjentatt dosering er utført. Tiotepa ble påvist å være genotoksisk *in vitro* og *in vivo*, og karsinogent hos mus og rotter. Det er påvist at tiotepa svekker fertiliteten og påvirker spermatogenesisen hos hannmus, og svekker ovariefunksjonen hos hunnmus. Det var teratogent hos mus og rotter, og fosterdødelig hos kaniner. Disse virkningene ble sett ved doser mindre enn de som brukes på mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

TEPADINA er ustabil i syremedium.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

18 måneder.

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter rekonstituering har vært påvist i 8 timer ved 2 °C – 8 °C.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter fortynning har vært påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C, og i 4 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og vil vanligvis ikke være lenger enn ovennevnte vilkår, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C)

Skal ikke fryses.

Etter rekonstituering og fortynning

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart glass type I hetteglass med bromobutylpropp, inneholdende 100 mg tiotepa.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av TEPADINA

Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft må overveies. Alle overflyttingsprosedyrer krever streng fastholdelse av aseptiske teknikker, helst med bruk av en vertikal laminær avtrekkshette.

Som med andre cytotoksiske blandinger må forsiktighet utvises ved håndtering og preparering av TEPADINA oppløsninger for å unngå utilsiktet kontakt med hud eller slimhinner. Lokale reaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering til tiotepa kan forekomme. Det anbefales å bruke hansker når oppløsningen for infusjonsvæske klargjøres. Dersom tiotepa oppløsningen utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann. Dersom tiotepa utilsiktet kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann.

Rekonstituering

TEPADINA må rekonstitueres med 10 ml vann til injeksjonsvæsker.

Bruk en sprøyte med nål, og trekk aseptisk opp 10 ml vann til injeksjonsvæsker.

Injiser innholdet i sprøyten inn i hetteglasset gjennom gummipropfen.

Fjern sprøyten og nålen og bland for hånd ved gjentatte omvendinger.

Kun fargeløse oppløsninger, uten partikler, må brukes. Rekonstituerte oppløsninger kan av og til være melkehvite; slike oppløsninger kan fortsatt administreres.

Ytterligere fortykning i infusjonsposen

Den rekonstituerte oppløsningen er hypotonisk og må fortynnes ytterligere før administrering med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning (1000 ml hvis dosen er høyere enn 500 mg), eller med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for å oppnå en endelig TEPADINA-konsentrasjon mellom 0,5 og 1 mg/ml.

Administrering

TEPADINA infusjonsoppløsning må inspiseres visuelt for partikler før administrering. Oppløsninger med bunnfall må kasseres. Før og etter hver infusjon må den intravenøse kateterslangen skylles med omtrent 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning.

Infusjonsvæsken må administreres til pasienter ved bruk av et infusjonssett utstyrt med et 0,2 mikrometer filter. Filtrering endrer ikke løsningens styrke.

Destruksjon

TEPADINA er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
Tel. +39-02 40700445
adienne@adienne.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/622/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010

Dato for siste fornyelse: 15. mars 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

RIEMSER Pharma GmbH
7 An der Wiek
D-17493 Greifswald – Insel Riems
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TEPADINA 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tiotepa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 15 mg tiotepa. Etter rekonstituering med 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker, vil hver ml inneholde 10 mg tiotepa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk, etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO
Etter rekonstituering, bruk innen 8 timer ved oppbevaring i kjøleskap.
Etter fortynning, bruk innen 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C-8°C). Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
adienne@adienne.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/622/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

TEPADINA 15 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TEPADINA 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tiotepa
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

15 mg

6. ANNET

ADIENNE S.r.l. S.U.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TEPADINA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tiotepa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 100 mg tiotepa. Etter rekonstituering med 10 ml vann til injeksjonsvæsker, vil hver ml inneholde 10 mg tiotepa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk, etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO
Etter rekonstituering, bruk innen 8 timer ved oppbevaring i kjøleskap.
Etter fortynning, bruk innen 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C-8°C). Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
adienne@adienne.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/622/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

TEPADINA 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TEPADINA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tiotepa
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

TEPADINA 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tiotepa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TEPADINA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TEPADINA
3. Hvordan du bruker TEPADINA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TEPADINA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TEPADINA er og hva det brukes mot

TEPADINA inneholder virkestoffet tiotepa, som hører til en gruppe legemidler kalt alkyliserende midler.

TEPADINA brukes til å klargjøre pasienter for benmargstransplantasjon. Det virker ved å ødelegge benmargsceller. Dette gjør det mulig å transplantere nye benmargsceller (hematopoetiske stamceller), som i sin tur gjør det mulig for kroppen å produsere friske blodceller. TEPADINA kan brukes hos voksne, barn og ungdom.

2. Hva du må vite før du bruker TEPADINA

Bruk ikke TEPADINA

- hvis du er allergisk overfor tiotepa,
- dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid,
- dersom du ammer,
- dersom du får gulfebervaksine, levende virale eller bakterielle vaksiner.

Advarsler og forsiktighetsregler

Du må informere legen din hvis du har:

- lever- eller nyreproblemer,
- hjerte- eller lungeproblemer,
- krampeanfallet (epilepsi), eller har hatt dette tidligere (hvis du blir behandlet med fenytoin eller fosfenytoin)

Fordi TEPADINA ødelegger benmargsceller ansvarlig for å produsere blodceller, vil regelmessige blodprøver tas under behandling for å sjekke antall blodceller.

For å forebygge og behandle infeksjoner, vil du bli gitt antiinfektiva.

TEPADINA kan forårsake en annen type kreft i fremtiden. Legen din vil diskutere denne risikoen med deg.

Andre legemidler og TEPADINA

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Du må informere legen din hvis du er gravid eller tror at du kan være gravid før du får TEPADINA. Du må ikke bruke TEPADINA under graviditet.

Både kvinner og menn som bruker TEPADINA må bruke sikre prevensjonsmidler under behandling.

Det er ikke kjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk. Som et forebyggende tiltak, må ikke kvinner amme under behandling med TEPADINA.

TEPADINA kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet. Mannlige pasienter bør undersøke om oppbevaring av sæd før behandlingen starter, og bør ikke bli far til et barn under behandlingen og i løpet av det første året etter at behandlingen er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er sannsynlig at visse bivirkninger av tiotepa, som svimmelhet, hodepine og tåkesyn kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker TEPADINA

Legen din vil beregne dosen i henhold til kroppsarealet eller vekten din, og etter hvilken sykdom du har.

Hvordan TEPADINA gis

TEPADINA gis (administreres) av kvalifisert helsepersonell som en intravenøs infusjon (drypp i en vene), etter fortynning av det enkelte hetteglasset. Hver infusjon vil vare i 2-4 timer.

Hvor ofte blir det gitt

Du vil få infusjonene dine hver 12. eller 24. time. Lengden på behandlingen kan vare opp til 5 dager. Hvor ofte det gis (administreres) og hvor lenge du behandles avhenger av sykdommen din.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan TEPADINA forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De mest alvorlige bivirkningene av behandling med TEPADINA eller transplantasjonen kan omfatte:

- redusert antall sirkulerende blodceller (tiltenkt virkning av legemidlet for å forberede deg på din transplantatinfusjon)
- infeksjon
- leverforstyrrelser, inkludert blokkering av en levervene
- transplantatet angriper kroppen din (transplantat-mot-vert sykdom)
- problemer med å puste (respirasjonskomplikasjoner)

Legen din vil overvåke blodtallene og leverenzymene dine jevnlig for å oppdage og håndtere disse hendelsene.

Bivirkninger av TEPADINA kan forekomme med en bestemt hyppighe, som er definert som følger:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 mennesker)

- økt mottakelighet for infeksjon
- inflammasjon i hele kroppen (sepsis)
- redusert antall hvite blodceller, blodplater og røde blodceller (anemi)
- de transplanterte cellene angriper kroppen din (transplantat-mot-vert sykdom)
- svimmelhet, hodepine, tåkesyn
- ukontrollert skjelving i kroppen (konvulsjon)
- følelse av kribling, prikking eller nummenhet (parastesi)
- delvis tap av bevegelse
- hjertestans
- kvalme, oppkast, diaré
- inflammasjon i slimhinnene i munnen (mukositt)
- irritert mage, spiserør, tarmer
- inflammasjon i tykktarmen
- anoreksi, nedsatt appetitt
- høyt glukoseinnhold i blodet
- hudutslett, kløe, flassing
- pigmentforstyrrelser (må ikke forveksles med gulsott – se nedenfor)
- rødhet i huden (erytem)
- hårtap
- rygg- og buksmerter, smerter
- muskel- og leddsmerter
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet (arytmi)
- inflammasjon i lungevevet
- forstørret lever
- endret organfunksjon
- blokkering av en levervene (venookklusiv leversykdom)
- gulfarging av huden og øynene (gulsott)
- nedsatt hørsel
- lymfeblokkering
- høyt blodtrykk
- økte lever-, nyre-, og fordøyelsesenzymer
- unormale nivåer av elektrolytter i blodet
- vektøkning
- feber, generell svakhet, frysninger
- blødninger
- neseblødning
- generelle hevelser på grunn av væskeansamling (ødem)
- smerte eller inflammasjon ved injeksjonsstedet
- øyekatarr (konjunktivitt)
- nedsatt antall spermceller
- vaginal blødning
- manglende menstruasjon (amenoré)
- hukommelsestap
- forsinkelse i vekt- og høydeøkning
- blæredysfunksjon
- underproduksjon av testosteron
- utilstrekkelig produksjon av skjoldbruskhormon
- utilstrekkelig aktivitet i hypofysen
- forvirring

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 mennesker)

- angst, forvirring
- unormal utbuling i en av pulsårene i hjernen (intrakranial aneurisme)
- økt kreatininnivå
- allergiske reaksjoner
- tilstopning av et blodkar (blodpropp)
- forstyrrelse i hjerterytmen
- utilstrekkelig funksjonsdyktighet i hjertet
- utilstrekkelig funksjonsdyktighet i hjerte-blodkar
- oksygenmangel
- væskeansamling i lungene (pulmonært ødem)
- blødning i lungene
- pustestans (respirasjonsstans)
- blod i urinen (hematuri) og moderat nyresvikt
- blærekatarr
- ubehag ved vannlating og nedsatt vannlating (disuri og oliguri)
- økt antall nitrogenkomponenter i blodet (økning i BUN)
- grå stær
- utilstrekkelig funksjonsdyktighet i leveren
- cerebral blødning
- hoste
- forstoppelse og magebesvær
- blokkering av tarmen
- perforering av magesekken
- endringer i muskeltonus
- stor mangel på koordinasjon av muskelbevegelser
- blåmerker på grunn av lavt antall blodplater
- symptomer på overgangsalder
- kreft (sekundær, primær ondartethet)
- unormal hjernefunksjon
- mannlig og kvinnelig infertilitet

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 mennesker)

- inflammasjon i og avflassing av huden (erythroderm psoriasis)
- sinnsforvirring, nervøsitet, hallusinasjoner, opphisselse
- magesår
- inflammasjon i hjertets muskelvev (myokarditt)
- unormal hjertetilstand (kardiomyopati)

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- økt blodtrykk i arteriene (blodkarene) i lungene (pulmonal arteriell hypertensjon)
- alvorlig hudskade (f.eks. alvorlige lesjoner, blemmer osv.) som potensielt involverer hele kroppsoverflaten, hvilket kan være livstruende
- skade på en hjernekomponent (den hvite substansen) som kan være livstruende (leukoencefalopati)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TEPADINA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Ikke bruk TEPADINA etter utløpsdatoen, som vises på esken og etiketten på hetteglasset etter Utløpsdato/ EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Etter rekonstituering er legemidlet stabilt i 8 timer ved 2°C -8°C.

Etter fortykning er legemidlet stabilt i 24 timer ved 2°C -8°C, og i 4 timer ved 25°C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TEPADINA

- Virkestoff er tiotepa. Ett hetteglass inneholder 15 mg tiotepa. Etter rekonstituering vil hver ml inneholde 10 mg tiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA inneholder ingen andre innholdstoffer.

Hvordan TEPADINA ser ut og innholdet i pakningen

TEPADINA er et hvitt krystallinsk pulver som leveres i et hetteglass med 15 mg tiotepa. Hver eske inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
Tel.+39-02 40700445
adienne@adienne.com

Tilvirker

RIEMSER Pharma GmbH
7 Ander Wiek
17493 Greifswald
Insel Riems
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Lietuva

UAB Armila
Ateities 10
LT 08303 Vilnius
Tel: +370- (0) 5 2777596
info@armila.com

България

S&D Pharma Logistics Ltd (Bulgaria)
36, Dragan Tzankov blvd.
World Trade Center bl.B, офис 102
BG-1040 София
Тел.: +359- (0) 2 971 79 00
info@sd-pharma.bg

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Páteřní 1216/7
CZ-635 00 Brno
Tel: +420 546 123 111
info@angelini.cz

Danmark

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49- (0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Eesti

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49-(0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Ελλάδα

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

España

ADIENNE SPAIN S.L.U.
Passeig del Canal 5, Local 4
E-08980 Sant Feliu de Llobregat – Barcelona
Tel: +34 93. 685.6461
adiennespain@adienne.com

Luxembourg/Luxemburg

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Magyarország

Sanatis Europe Kft.
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel.: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Malta

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Nederland

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tel: +31-(0)35 5283 957
info@eurocept.nl

Norge

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A- 1040 Wien
Tel: + 43- (0) 1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska

IMED POLAND Sp. z o.o.
314, Pulawska Str.
PL-02-819 Warsaw
Tel: +48 - (0) 22 663 43 03
imed@imed.com.pl

France

KEOCYT
106 Avenue Marx Dormoy
Immeuble Cap Sud
F-92120 Montrouge
Tel: +33 1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Kolarova 710000 Zagreb
Tel: +385 1 2303 446
info@medisadria.hr

Ireland

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Ísland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Italia

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Κύπρος

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

Latvija

PEAN S.I.A.
Bauskas iela 16C
Riga, LV1004
tel.+371 29298595
info@pean.lv

Portugal

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

România

Sanatis Europe Kft
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel.: + 36 (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Slovenija

Medis d.o.o.
Brnčičeva 1
SI-1231 – Ljubljana- Črnuče
Tel: +386- (0) 1 589 69 00
info@medis.si

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o
Júnová 33
SK-831 01 Bratislava
Tel: +421-(0)2 5920 7320
office@angelini.sk

Suomi/Finland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Sverige

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

United Kingdom

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

BRUKSANVISNING FOR KLARGJØRING

TEPADINA 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

tiotepa

Les denne bruksanvisningen før klargjøring og administrering av TEPADINA.

1. PRESENTASJON

TEPADINA leveres som 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
TEPADINA må rekonstitueres og fortynnes før administrering.

2. SPESEIELLE FOROLDSREGLER FOR DESTRUKSJON OG ANNEN HÅNDTERING

Generelt

Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjong av legemidler mot kreft bør overveies. Alle overflyttingsprosedyrer krever streng fastholdelse av aseptiske teknikker, helst med bruk av en vertikal laminær avtrekkshette.

Som med andre cytotoksiske blandinger må forsiktighet utvises ved håndtering og preparering av TEPADINA oppløsninger for å unngå utilsiktet kontakt med hud eller slimhinner. Lokale reaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering til tiotepa kan forekomme. Det anbefales å bruke hansker når oppløsningen for infusjonsvæske klargjøres. Dersom tiotepa oppløsningen utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann. Dersom tiotepa utilsiktet kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann.

Beregning av dosen av TEPADINA

TEPADINA administreres i forskjellige doser i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler hos pasienter før konvensjonell hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HPCT) for hematologiske sykdommer eller solide tumorer.

Doseringen av TEPADINA rapporteres, hos voksne og barne- og ungdomspasienter, i henhold til hva slags HPCT (autolog eller allogen) og sykdom.

Dosering hos voksne

AUTOLOG HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den totale maksimale samlede dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LYMFOM

Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

SENTRALNERVESYSTEMET (CNS) LYMFOM

Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

MULTIPPELT MYELOM

Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 2 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

BRYSTKREFT

Den anbefalte dosen er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 3 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

CNS TUMORER

Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 3 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

OVARIEKREFT

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 500 mg/m² (13,51 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

GERMINALCELLETUMORER

Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LYMFOM

Den anbefalte dosen ved lymfom er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

MULTIPPELT MYELOM

Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 185 mg/m² (5 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LEUKEMI

Den anbefalte dosen er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 2 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

TALASSEMI

Den anbefalte dosen er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig, administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Dosering hos barne- og ungdomspasienter

AUTOLOG HPCT

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 til 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

CNS TUMORER

Den anbefalte dosen er fra 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den totale maksimale samlede dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LEUKEMI

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

TALASSEMI

Den anbefalte dosen er fra 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

REFRAKTÆR CYTOPENI

Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ARVELIGE SYKDOMMER

Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

DREPANOCYTOSE

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Rekonstituering

TEPADINA må rekonstitueres med 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker.

Bruk en sprøyte med nål, og trekk aseptisk opp 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker.

Injiser innholdet i sprøyten inn i hetteglasset gjennom gummiproppen.

Fjern sprøyten og nålen og bland for hånd ved gjentatte omvendinger.

Kun fargeløse oppløsninger, uten partikler, må brukes. Rekonstituerte oppløsninger kan av og til være melkehvite; slike oppløsninger kan fortsatt administreres.

Ytterligere fortykning i infusjonsposen

Den rekonstituerte oppløsningen er hypotonisk og må fortynnes ytterligere før administrering med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning (1000 ml hvis doseringen er større enn 500 mg), eller en tilstrekkelig mengde natriumkloridribonat 9 ml/mg (0,9%) oppløsning for å kunne få en endelig TEPADINA-konsentrasjon mellom 0,5 og 1 mg/ml.

Administrering

TEPADINA infusjonsoppløsning må inspiseres visuelt for partikler før administrasjon. Oppløsninger med bunnfall må kasseres.

Infusjonsvæsken må administreres til pasienter ved bruk av et infusjonssett utstyrt med et 0,2 mikrometer filter. Filtrering endrer ikke oppløsningens styrke.

TEPADINA må administreres aseptisk som en 2-4 timers infusjon ved romtemperatur (omtrent 25 °C) og normale lysforhold.

Før og etter hver infusjon må den intravenøse kateterslangen skylles med omtrent 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning.

Destruksjon

TEPADINA er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

TEPADINA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tiotepa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TEPADINA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TEPADINA
3. Hvordan du bruker TEPADINA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TEPADINA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva er TEPADINA og hva brukes det mot

TEPADINA inneholder virkestoffet tiotepa, som hører til en gruppe legemidler kalt alkylende midler.

TEPADINA brukes til å klargjøre pasienter for benmargstransplantasjon. Det virker ved å ødelegge benmargsceller. Dette gjør det mulig å transplantere nye benmargsceller (hematopoetiske stamceller), som i sin tur gjør det mulig for kroppen å produsere friske blodceller. TEPADINA kan brukes hos voksne og barn.

2. Hva du må vite før du bruker TEPADINA

Bruk ikke TEPADINA

- hvis du er allergisk overfor tiotepa,
- dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid,
- dersom du ammer,
- dersom du får gulfebervaksine, levende virale eller bakterierielle vaksiner

Advarsler og forsiktighetsregler

Du må informere legen din hvis du har:

- lever- eller nyreproblemer,
- hjerte- eller lungeproblemer,
- krampeanfall (epilepsi), eller har hatt dette tidligere (hvis du blir behandlet med fenytoin eller fosfenytoin)

Fordi TEPADINA ødelegger benmargsceller ansvarlig for å produsere blodceller, vil regelmessige blodprøver tas under behandling for å sjekke antall blodceller.

For å forebygge og behandle infeksjoner, vil du bli gitt antiinfektiva.

TEPADINA kan forårsake en annen type kreft i fremtiden. Legen din vil diskutere denne risikoen med deg.

Andre legemidler og TEPADINA

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Du må informere legen din hvis du er gravid eller tror at du kan være gravid før du får TEPADINA. Du må ikke bruke TEPADINA under graviditet.

Både kvinner og menn som bruker TEPADINA må bruke sikre prevensjonsmidler under behandling.

Det er ikke kjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk. Som et forebyggende tiltak må ikke kvinner amme under behandling med TEPADINA.

TEPADINA kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet. Mannlige pasienter bør undersøke om oppbevaring av sæd før behandlingen starter, og bør ikke bli far til et barn under behandlingen og i løpet av det første året etter at behandlingen er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er sannsynlig at visse bivirkninger av tiotepa, som svimmelhet, hodepine og tåkesyn kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker TEPADINA

Legen din vil beregne dosen i henhold til kroppsarealet eller vekten din, og etter hvilken sykdom du har

Hvordan TEPADINA gis

TEPADINA gis (administreres) av kvalifisert helsepersonell som en intravenøs infusjon (drypp i en vene), etter fortynning av det enkelte hetteglasset. Hver infusjon vil vare i 2-4 timer.

Hvor ofte blir det gitt

Du vil få infusjonene dine hver 12. eller 24. time. Lengden på behandlingen kan vare opp til 5 dager. Hvor ofte det gis (administreres) og hvor lenge du behandles avhenger av sykdommen din.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan TEPADINA forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De mest alvorlige bivirkningene av behandling med TEPADINA eller transplantasjonen kan omfatte

- redusert antall sirkulerende blodceller (tiltenkt virkning av legemidlet for å forberede deg på din transplantatinfusjon)
- infeksjon
- leverforstyrrelser inkludert blokkering av en levervene
- transplantatet angriper kroppen din (transplantat-mot-vert sykdom)
- problemer med å puste (respirasjonskomplikasjoner)

Legen din vil overvåke blodtallene og leverenzymene dine jevnlig for å oppdage og håndtere disse hendelsene.

Bivirkninger av TEPADINA kan forekomme med en bestemt hyppighe, som er definert som følger:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 mennesker)

- økt mottakelighet for infeksjon
- inflammasjon i hele kroppen (sepsis)
- redusert antall hvite blodceller, blodplater og røde blodceller (anemi)
- de transplanterte cellene angriper kroppen din (transplantat-mot-vert sykdom)
- svimmelhet, hodepine, tåkesyn
- ukontrollert skjelving i kroppen (konvulsjon)
- følelse av kribling, prikking eller nummenhet (parastesi)
- delvis tap av bevegelse
- hjertestans
- kvalme, oppkast, diaré
- inflammasjon i slimhinnene i munnen (mukositt)
- irritert mage, spiserør, tarmer
- inflammasjon i tykktarmen
- anoreksi, nedsatt appetitt
- høyt glukoseinnhold i blodet
- hudutslett, kløe, flassing
- pigmentforstyrrelser (må ikke forveksles med gulsott – se nedenfor)
- rødhet i huden (erytem)
- hårtap
- rygg- og buksmerter, smerter
- muskel- og leddsmerter
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet (arytmi)
- inflammasjon i lungevevet
- forstørret lever
- endret organfunksjon
- blokkering av en levervene (venookklusiv leversykdom)
- gulfarging av huden og øynene (gulsott)
- nedsatt hørsel
- lymfeblokkering
- høyt blodtrykk
- økte lever-, nyre-, og fordøyelsesenzymer
- unormale nivåer av elektrolytter i blodet
- vektøkning
- feber, generell svakhet, frysninger
- blødninger
- neseblødning
- generelle hevelser på grunn av væskeansamling (ødem)
- smerte eller inflammasjon ved injeksjonsstedet
- øyekatarr (konjunktivitt)
- nedsatt antall spermceller
- vaginal blødning
- manglende menstruasjon (amenoré)
- hukommelsestap
- forsinkelse i vekt- og høydeøkning
- blæredysfunksjon
- underproduksjon av testosteron
- utilstrekkelig produksjon av skjoldbruskhormon
- utilstrekkelig aktivitet i hypofysen
- forvirring

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 mennesker)

- angst, forvirring
- unormal utbuling i en av pulsårene i hjernen (intrakranial aneurisme)
- økt kreatininnivå
- allergiske reaksjoner
- tilstopning av et blodkar (blodpropp)
- forstyrrelse i hjerterytmen
- utilstrekkelig funksjonsdyktighet i hjertet
- utilstrekkelig funksjonsdyktighet i hjerte-blodkar
- oksygenmangel
- væskeansamling i lungene (pulmonært ødem)
- blødning i lungene
- pustestans (respirasjonsstans)
- blod i urinen (hematuri) og moderat nyresvikt
- blærekatarr
- ubehag ved vannlating og nedsatt vannlating (disuri og oliguri)
- økt antall nitrogenkomponenter i blodet (økning i BUN)
- grå stær
- utilstrekkelig funksjonsdyktighet i leveren
- cerebral blødning
- hoste
- forstoppelse og magebesvær
- blokkering av tarmen
- perforering av magesekken
- endringer i muskeltonus
- stor mangel på koordinasjon av muskelbevegelser
- blåmerker på grunn av lavt antall blodplater
- symptomer på overgangsalder
- kreft (sekundær, primær ondartethet)
- unormal hjernefunksjon
- mannlig og kvinnelig infertilitet

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 mennesker)

- inflammasjon i og avflassing av huden (erythroderm psoriasis)
- sinnsforvirring, nervøsitet, hallusinasjoner, opphisselse
- magesår
- inflammasjon i hjertets muskelvev (myokarditt)
- unormal hjertetilstand (kardiomyopati)

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- økt blodtrykk i arteriene (blodkarene) i lungene (pulmonal arteriell hypertensjon)
- alvorlig hudskade (f.eks. alvorlige lesjoner, blemmer osv.) som potensielt involverer hele kroppsoverflaten, hvilket kan være livstruende
- skade på en hjernekomponent (den hvite substansen) som kan være livstruende (leukoencefalopati)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TEPADINA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Ikke bruk TEPADINA etter utløpsdatoen, som vises på esken og etiketten på hetteglasset etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Etter rekonstituering er legemidlet stabilt i 8 timer ved 2°C -8°C.

Etter fortykning er legemidlet stabilt i 24 timer ved 2°C -8°C, og i 4 timer ved 25°C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TEPADINA

- Virkestoff er tiotepa. Ett hetteglass inneholder 100 mg tiotepa. Etter rekonstituering vil hver ml inneholde 10 mg tiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA inneholder ingen andre innholdsstoffer.

Hvordan TEPADINA ser ut og innholdet i pakningen

TEPADINA er et hvitt krystallinsk pulver som leveres i et hetteglass med 100 mg tiotepa. Hver eske inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italia
Tel.+39-02 40700445
adienne@adienne.com

Tilvirker

RIEMSER Pharma GmbH
7 Ander Wiek
17493 Greifswald
Insel Riems
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Lietuva

UAB Armila
Ateities 10
LT 08303 Vilnius
Tel: +370- (0) 5 2777596
info@armila.com

България

S&D Pharma Logistics Ltd (Bulgaria)
36, Dragan Tzankov blvd.
World Trade Center bl.B, офис 102
BG-1040 София
Тел.: +359- (0) 2 971 79 00
info@sd-pharma.bg

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Páteřní 1216/7
CZ-635 00 Brno
Tel: +420 546 123 111
info@angelini.cz

Danmark

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49- (0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Eesti

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
D - 17493 Greifswald - Insel Riems
Tel: +49-(0) 30 338427-0
info@RIEMSER.com

Ελλάδα

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

España

ADIENNE SPAIN S.L.U.
Passeig del Canal 5, Local 4
E-08980 Sant Feliu de Llobregat – Barcelona
Tel: +34 93. 685.6461
adiennespain@adienne.com

Luxembourg/Luxemburg

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tél/Tel: +31-35 5283 957
info@eurocept.nl

Magyarország

Sanatis Europe Kft.
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel.: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Malta

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Nederland

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
NL-1244 RL, Ankeveen
Tel: +31-(0)35 5283 957
info@eurocept.nl

Norge

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A- 1040 Wien
Tel: + 43- (0) 1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska

IMED POLAND Sp. z o.o.
314, Pulawska Str.
PL-02-819 Warsaw
Tel: +48 - (0) 22 663 43 03
imed@imed.com.pl

France

KEOCYT
106 Avenue Marx Dormoy
Immeuble Cap Sud
F-92120 Montrouge
Tel: +33 1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Kolarova 7
10000 Zagreb
Tel: +385 1 2303 446
info@medisadria.hr

Ireland

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Ísland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Italia

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Κύπρος

aVIPHARMA International S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
GR-151 25 Μαρούσι-Αθήνα
Τηλ: +30-210 6194 170
info@avipharma.gr

Latvija

PEAN S.I.A.
Bauskas iela 16C
Riga, LV1004
tel.+371 29298595
info@pean.lv

Portugal

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

România

Sanatis Europe Kft
Hunor u. 43
H-2030 Érd
Tel: + 36- (0) 23 367 673
office@sanatis.hu

Slovenija

Medis, d.o.o.
Brnčičeva 1
SI-1231– Ljubljana - Črnuče
Tel: +386- (0) 1 589 69 00
info@medis.si

Slovenská republika

CSC Phamaceuticals Handels GmbH
Gewerbegebiet Klein-Engersdorf
Gewerbestrasse 18-20
A-2102 Bisamberg
Tel: +43-(0)2 262 606-140
office@csc-pharma.com

Suomi/Finland

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

Sverige

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
SE-111 48 Stockholm, Sweden
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@medicalneed.com

United Kingdom

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
I-20867 Caponago (MB)
Tel: +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

BRUKSANVISNING FOR KLARGJØRING

TEPADINA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tiotepa

Les denne bruksanvisningen før klargjøring og administrering av TEPADINA.

1. PRESENTASJON

TEPADINA leveres som 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
TEPADINA må rekonstitueres og fortynnes før administrering.

2. SPESEIELLE FOROLDSREGLER FOR DESTRUKSJON OG ANNEN HÅNDTERING

Generelt

Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjong av legemidler mot kreft bør overveies. Alle overflyttingsprosedyrer krever streng fastholdelse av aseptiske teknikker, helst med bruk av en vertikal laminær avtrekkshette.

Som med andre cytotoksiske blandinger må forsiktighet utvises ved håndtering og preparering av TEPADINA oppløsninger for å unngå utilsiktet kontakt med hud eller slimhinner. Lokale reaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering til tiotepa kan forekomme. Det anbefales å bruke hansker når oppløsningen for infusjonsvæske klargjøres. Dersom tiotepa oppløsningen utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann. Dersom tiotepa utilsiktet kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann.

Beregning av dosen av TEPADINA

TEPADINA administreres i forskjellige doser i kombinasjon med andre kjempterapeutiske legemidler hos pasienter før konvensjonell hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HPCT) for hematologiske sykdommer eller solide tumorer.

Doseringen av TEPADINA rapporteres, hos voksne og barne- og ungdomspasienter, i henhold til hva slags HPCT (autolog eller allogen) og sykdom.

Dosering hos voksne

AUTOLOG HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den totale maksimale samlede dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LYMFOM

Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

SENTRALNERVESYSTEMET (CNS) LYMFOM

Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

MULTIPPELT MYELOM

Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 2 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

BRYSTKREFT

Den anbefalte dosen er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert fra 3 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

CNS TUMORER

Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 3 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

OVARIEKREFT

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 500 mg/m² (13,51 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

GERMINALCELLETUMORER

Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert fra 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LYMFOM

Den anbefalte dosen ved lymfom er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

MULTIPPELT MYELOM

Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 185 mg/m² (5 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LEUKEMI

Den anbefalte dosen er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 2 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

TALASSEMI

Den anbefalte dosen er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Dosering hos barne- og ungdomspasienter

AUTOLOG HPCT

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 til 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

CNS TUMORER

Den anbefalte dosen er fra 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den totale maksimale samlede dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) delt opp i en eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

LEUKEMI

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

TALASSEMI

Den anbefalte dosen er fra 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

REFRAKTÆR CYTOPENI

Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ARVELIGE SYKDOMMER

Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

DREPANOCYTOSE

Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Rekonstituering

TEPADINA må rekonstitueres med 10 ml vann til injeksjonsvæsker.

Bruk en sprøyte med nål, og trekk aseptisk opp 10 ml vann til injeksjonsvæsker.

Injiser innholdet i sprøyten inn i hetteglasset gjennom gummiproppen.

Fjern sprøyten og nålen og bland for hånd ved gjentatte omvendinger.

Kun fargeløse oppløsninger, uten partikler, må brukes. Rekonstituerte oppløsninger kan av og til være melkehvite; slike oppløsninger kan fortsatt administreres.

Ytterligere fortykning i infusjonsposen

Den rekonstituerte oppløsningen er hypotonisk og må fortynnes ytterligere før administrering med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning (1000 ml hvis doseringen er større enn 500 mg), eller en tilstrekkelig mengde natriumkloridribonat 9 ml/mg (0,9%) oppløsning for å kunne få en endelig TEPADINA-konsentrasjon mellom 0,5 og 1 mg/ml.

Administrering

TEPADINA infusjonsoppløsning må inspiseres visuelt for partikler før administrasjon. Oppløsninger med bunnfall må kasseres.

Infusjonsvæsken må administreres til pasienter ved bruk av et infusjonssett utstyrt med et 0,2 mikrometer filter. Filtringen endrer ikke oppløsningens styrke.

TEPADINA må administreres aseptisk som en 2-4 timers infusjon ved romtemperatur (omtrent 25 °C) og normale lysforhold.

Før og etter hver infusjon må den intravenøse kateterslangen skylles med omtrent 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning.

Destruksjon

TEPADINA er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.