BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Et hætteglas med pulver indeholder 15 mg thiotepa.
Efter rekonstitution med 1,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml opløsning 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Et hætteglas med pulver indeholder 100 mg thiotepa.
Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml opløsning 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).
Hvidt, krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Thiotepa Riemser er indiceret i kombination med andre kemoterapeutika:

- med eller uden helkropsbestråling (TBI), som konditionering før allogen eller autolog hæmatopoietisk progenitorcelletransplantation (HPCT) hos børn og voksne med hæmatologiske sygdomme
- når højdosis-kemoterapi med HPCT-støtte er hensigtsmæssig til behandling af solide tumorer hos børn og voksne.

4.2 Dosering og administration

Indgivelse af Thiotepa Riemser skal monitoreres af en læge med erfaring i konditionering før hæmatopoietisk progenitorcelletransplantation.

Dosering

Thiotepa Riemser indgives i forskellige doser i kombination med andre kemoterapeutika ved behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme eller solide tumorer før HPCT.

Thiotepa Riemser-dosering beskrives for voksne og børn alt efter typen af HPCT (autolog eller allogen) og sygdom.

Voksne

AUTOLOG HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m^2/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives fra to til fire på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale, maksimale kumulerede dosis på 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
LYMFOMER
Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m^2/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives fra to til fire på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
CENTRALNERVESYSTEM (CNS)-LYMFOMER
Den anbefalede dosis er 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i to på hinanden følgende dage før autolog HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
MYELOMATOSE
Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m^2/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Solide tumorer

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 120 mg/m^2/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra to til fem på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
BRYSTKRÆFT
Den anbefalede dosis varierer fra 120 mg/m^2/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives fra tre til fem på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
CNS-TUMORER
Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra tre til fire på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
ÆGGESTOKKRÆFT
Den anbefalede dosis er 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i to på hinanden følgende dage før autolog HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
KIMCELLETUMORER
Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m^2/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

ALLOGEN HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m^2/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra en til tre på hinanden følgende dage før allogen HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 555 mg/m^2 (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
LYMFOMER
Den anbefalede dosis ved lymfomer er 370 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
MYELOMATOSE
Den anbefalede dosis er 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 185 mg/m^2 (5 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
LEUKÆMI
Den anbefalede dosis varierer fra 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m^2/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra en til to på hinanden følgende dage før allogen HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 555 mg/m^2 (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
THALASSÆMI
Den anbefalede dosis er 370 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

<u>Pædiatrisk population</u>

AUTOLOG HPCT

Solide tumorer

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 150 mg/m^2/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m^2/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives fra to til tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
CNS-TUMORER
Den anbefalede dosis varierer fra 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m^2/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

ALLOGEN HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra en til tre på hinanden følgende dage før allogen HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 375 mg/m^2 (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
LEUKÆMI
Den anbefalede dosis er 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

THALASSÆMI
Den anbefalede dosis varierer fra 200 mg/m^2/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
REFRAKTÆR CYTOPENI
Den anbefalede dosis er 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i tre på hinanden følgende dage før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 375 mg/m^2 (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
GENETISKE SYGDOMME
Den anbefalede dosis er 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i to på hinanden følgende dage før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
SEGLCELLEANÆMI
Den anbefalede dosis er 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Der er ikke foretaget undersøgelser hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da thiotepa og dets metabolitter kun i ringe grad udskilles i urinen, anbefales dosismodifikation ikke hos patienter med mild eller moderat nyreinsufficiens. Forsigtighed tilrådes dog (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion
Thiotepa er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Da thiotepa hovedsagelig metaboliseres via leveren, skal der udvises forsigtighed, når thiotepa bruges til patienter med allerede eksisterende nedsat leverfunktion, især patienter med svært nedsat leverfunktion. Dosismodifikation anbefales ikke ved forbigående ændringer af leverparametre (se pkt. 4.4).

Ældre
Thiotepa er ikke undersøgt specifikt hos ældre patienter. I kliniske studier modtog en andel af patienterne på 65 år og derover den samme kumulerede dosis som de øvrige patienter. Dosisjustering blev ikke skønnet nødvendig.

Administration
Thiotepa Riemser er til intravenøs anvendelse. Det skal indgives af en kvalificeret sundhedperson som en 2-4 timer lang intravenøs infusion via et centralvenekateter.

Hvert hætteglas med 15 mg thiotepa skal rekonstitueres med 1,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker.

Hvert hætteglas med 100 mg thiotepa skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.

Det totale volumen af de rekonstituerede hætteglas, der skal administreres, skal yderligere fortyndes med 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, før indgivelse (1 000 ml, hvis dosis er højere end 500 mg). Til pædiatriske patienter kan der benyttes et passende volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, til at opnå en endelig Thiotepa Riemser-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml, hvis dosis er lavere end 250 mg. For instruktion om rekonstitution og yderligere fortynding før administration, se pkt. 6.6.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet
Der kan forekomme topikale virkninger efter utilsigtet eksponering for thiotepa. Det tilrådes derfor at anvende handsker, når infusionsvæsken, opløsningen, forberedes til infusion. Hvis thiotepa-opløsningen utilsigtet kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis thiotepa utilsigtet kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof.
Graviditet og amning (se pkt. 4.6).
Samtidig vaccination med vaccine mod gul feber og vacciner med levende vira eller levende bakterier (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som følge af behandlingen med thiotepa ved den anbefalede dosis og doseringsplan opstår der svær myelosuppression hos alle patienter. Svær granulocytopeni, trombocytopeni, anæmi eller en kombination heraf kan udvikles. Der skal foretages hyppige komplette blodtællinger, herunder differential tælling af hvide blodlegemer, samt trombocyttællinger under behandlingen, og indtil restituering opnås. Trombocyttransfusion og erytrocyttransfusion samt brug af vækstfaktorer, som f.eks. granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), skal benyttes, hvis det er medicinsk indiceret. Daglig tælling af hvide blodlegemer og trombocyttal anbefales under behandling med thiotepa og efter transplantation i mindst 30 dage.

Profylaktisk eller empirisk brug af lægemidler mod bakterie-, svampe- og virusinfektioner skal overvejes med henblik på at forebygge og håndtere infektioner i perioden med neutropeni.

Thiotepa er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Da thiotepa hovedsagelig metaboliseres via leveren, skal der udvises forsigtighed, når thiotepa bruges til patienter med allerede eksisterende nedsat leverfunktion, især patienter med svært nedsat leverfunktion. Ved behandling af sådanne patienter anbefales det, at serumtransaminase, alkalisk fosfatase og bilirubin regelmæssigt monitoreres efter transplantation med henblik på tidlig påvisning af hepatoksicitet.

Patienter, der tidligere har modtaget strålebehandling, mere end eller svarende til 3 cyklusser kemoterapi eller tidligere progenitorcelletransplantation, kan have en øget risiko for hepatisk venookklusiv sygdom (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed ved patienter med hjertelidelser i anamnesen, og hjertefunktionen skal monitoreres regelmæssigt hos patienter, der behandles med thiotepa.

Der skal udvises forsigtighed ved patienter med nyrelidelser i anamnesen, og periodisk overvågning af nyrefunktionen skal overvejes under behandling med thiotepa.

Thiotepa kan forårsage pulmonar toksicitet, som kan være additiv til den påvirkning der er forårsaget af andre cytotoksiske stoffer (busulfan, fludarabin og cyklofosfamid) (se pkt. 4.8).

Tidligere hjernebestråling eller kraniospinal bestråling kan bidrage til svære toksiske reaktioner (f.eks. encefalopati).

Den øgede risiko for sekundær malignitet i forbindelse med thiotepa, et kendt karcinogen for mennesker, skal forklares for patienten.

Samtidig brug med levende svækkede vacciner (med undtagelse af vacciner mod gul feber), fenytoin og fosphenytoin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Thiotepa må ikke indgives samtidig med cyklofosfamid, når begge lægemidler er til stede i samme konditionering. Thiotepa Riemser skal indgives efter gennemførelsen af en cyklofosfamidinfusion (se pkt. 4.5).

Under samtidig brug af thiotepa og CYP2B6- eller CYP3A4-inhibitorer skal patienterne klinisk monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5).

Som de fleste alkylerende midler kan thiotepa nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør forsøge kryopræservering af sæd, inden behandling påbegyndes, og må ikke få børn, mens de behandles, og i et år efter ophør af behandlingen (se pkt. 4.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Specifik interaktion med thiotepa
Vacciner med levende vira eller levende bakterier må ikke gives til patienter, der modtager immunsuppressiv kemoterapi, og der skal gå mindst tre måneder mellem afslutning af behandlingen og vaccination.

Thiotepa metaboliseres tilsyneladende via CYP2B6 og CYP3A4. Samtidig indgivelse med CYP2B6-inhibitorer (f.eks. clopidogrel og ticlopidin) eller CYP3A4-inhibitorer (f.eks. azol-svampemidler, makrolider, herunder erytromycin, clarithromycin, telithromycin, og proteasehæmmere) kan forøge plasmakoncentrationen af thiotepa og potentielt sænke koncentrationen af den aktive metabolit TEPA. Samtidig indgivelse af induktorer af cytokrom P450 (f.eks. rifampicin, carbamazepin og phenobarbital) kan øge metaboliseringen af thiotepa, hvilket kan føre til øget plasmakoncentration af den aktive metabolit. Under samtidig brug af thiotepa og disse lægemidler skal patienterne derfor omhyggeligt monitoreres klinisk.

Thiotepa er en svag CYP2B6-inhibitor og kan derved potentielt øge plasmakoncentrationen af stoffer, der metaboliseres via CYP2B6, f.eks. ifosfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz og cyklofosfamid. CYP2B6 fungerer som katalysator for den metaboliske omdannelse af cyklofosfamid til dets aktive form 4-hydroxycyklofosfamid (4-OHCP), og samtidig indgivelse af thiotepa kan derfor føre til lavere koncentration af aktivt 4-OHCP. Patienter skal derfor monitoreres klinisk under samtidig brug af thiotepa og disse lægemidler.

Kontraindikationer for samtidig brug
Vaccine mod gul feber: risiko for dødelig generaliseret vaccinefremkaldt sygdom.

Generelt må vacciner med levende vira eller levende bakterier ikke gives til patienter, der modtager immunsuppressiv kemoterapi, og der skal gå mindst tre måneder mellem afslutning af behandlingen og vaccination.

Samtidig brug tilrådes ikke
Levende svækkede vacciner (med undtagelse af gul feber): risiko for systemisk, muligvis dødelig sygdom. Risikoen er forhøjet hos personer, hvis immunforsvar i forvejen er svækket som følge af deres underliggende sygdom.

Der skal i stedet bruges en inaktiveret virusvaccine, når det er muligt (poliomyelitis).

Fenytoin: risiko for forværring af kramper som følge af den nedsættelse af den fordøjelsesmæssige absorption af fenytoin, som det cytotoksiske lægemiddel forårsager, eller risikoen for forstærket toksicitet og tab af virkning af det cytotoksiske lægemiddel som følge af den øgede levermetabolisme, der forårsages af fenytoin.

Samtidig brug skal overvejes
Ciclosporin, tacrolimus: overdreven immunsuppression med risiko for lymfoproliferation.

Alkylerende kemoterapeutika, herunder thiotepa, hæmmer pseudocholinesterase i plasma med 35-70 %. Virkningen af succinylcholin kan forlænges med 5-15 minutter.

Thiotepa må ikke indgives samtidig med cyklofosfamid, når begge lægemidler er til stede i samme konditionering. Thiotepa Riemser skal indgives efter gennemførelsen af en cyklofosfamidinfusion.

Samtidig brug af thiotepa og andre myelosuppressive eller myelotoksiske stoffer (dvs. cyklofosfamid, melphalan, busulfan, fludarabin eller treosulfan) kan forstærke risikoen for hæmatologiske bivirkninger som følge af disse lægemidlers overlappende toksicitetsprofiler.

Interaktion, der er almindelig for alle cytotoksiske lægemidler
Som følge af den øgede thrombotiske risiko i tilfælde af malignitet anvendes der ofte antikoagulerende midler. Som følge af den høje intraindividuelle variabilitet af koagulationstilstanden under malignitet og den potentielle interaktion mellem perorale antikoagulerende midler og kemoterapi mod kræft er øget overvågning af INR (*International Normalised Ratio*) påkrævet, hvis det besluttes at behandle patienten med perorale antikoagulerende midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder
Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen, og en graviditetstest skal udføres, inden behandlingen påbegyndes. Mandlige patienter må ikke få børn, mens de behandles, og i et år efter ophør af behandlingen (se pkt. 5.3).

Graviditet
Der er ingen data fra anvendelse af thiotepa under graviditeten. I non-kliniske studier har thiotepa som de fleste alkylerende midler vist sig at forårsage embryoføtal letalitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3). Thiotepa er derfor kontraindiceret under graviditeten.

Amning
Det er ukendt, om thiotepa/metabolitter udskilles i human mælk. Som følge af stoffets farmakologiske egenskaber og dets potentielle toksicitet for nyfødte/spædbørn, der ammes, er amning kontraindiceret under behandling med thiotepa.

Fertilitet
Som de fleste alkylerende midler kan thiotepa nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder.
Mandlige patienter bør forsøge kryopræservering af sæd, inden behandling påbegyndes (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Thiotepa Riemser påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det er sandsynligt, at visse bivirkninger ved thiotepa, som f.eks. svimmelhed, hovedpine og sløret syn, kan påvirke disse funktioner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Thiotepas sikkerhed er blevet undersøgt ved en gennemgang af bivirkninger rapporteret i publicerede data fra kliniske studier. I disse studier har i alt 6 588 voksne og 902 børn fået thiotepa som konditionerende behandling før hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Alvorlig toksicitet, der involverer det hæmatologiske system, leversystemet og luftvejene, blev betragtet som forventede følger af konditioneringen og transplantationsprocessen. Disse omfatter infektion og GvHD (*graft versus host*-sygdom), som var hovedårsagen til morbiditet og mortalitet, især ved allogen HPCT, selv om der ikke var direkte sammenhæng.
De hyppigst indberettede bivirkninger i de forskellige konditioneringer, der omfatter thiotepa, er: infektioner, cytopeni, akut GvHD og kronisk GvHD, gastrointestinale sygdomme, hæmorragisk cystitis og slimhindeinflammation.

Leukoencefalopati
Tilfælde af leukoencefalopati er blevet observeret efter behandling med thiotepa hos voksne og pædiatriske patienter, der tidligere havde fået adskillige kemoterapiregimer, inklusive methotrexat og radioterapi. Visse tilfælde havde dødeligt udfald.

Tabel over bivirkninger

Voksne

De bivirkninger, som i det mindste med en vis sandsynlighed kan henføres til konditionerende behandling, der inkluderer thiotepa, og som blev rapporteret hos voksne i mere end et isoleret tilfælde, er anført nedenfor efter organklasse og hyppighed. De alvorligste bivirkninger inden for hver hyppighedsgruppe er anført først. Hyppighederne er defineret således: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

Systemorganklasse	**Meget almindelig**	**Almindelig**	**Ikke almindelig**	**Ikke kendt**
Infektioner og parasitære sygdomme	Øget følsomhed for infektioner Sepsis		Toksisk shocksyndrom	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Behandlings-relateret sekundær malignitet		
Blod og lymfe-system	Leukopeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anæmi Pancytopeni Granulocytopeni			
Immunsystemet	Akut GvHD Kronisk GvHD	Overfølsomhed		
Det endokrine system		Hypopituitarisme		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi Nedsat appetit Hyperglykæmi			
Psykiske forstyrrelser	Konfusionstilstand Ændringer i psykisk tilstand	Angst	Delirium Nervøsitet Hallucination Agitation	
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Sløret syn Encefalopati Krampe Paræstesi	Intrakraniel aneurisme Ekstrapyramidale symptomer Kognitiv forstyrrelse Hjerneblødning		Leuko-encefalopati
Øjne	Konjunktivitis	Katarakt		
Øre og labyrint	Nedsat hørelse Ototoksicitet Tinnitus			
Hjerte	Arytmi	Takykardi Hjertesvigt	Kardiomyopati Myokarditis	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Lymfødem Hypertension	Blødninger Embolisme		
Luftveje, thorax og mediastinum	Idiopatisk lungesygdom Næseblod	Lungeødemer Hoste Pneumonitis	Hypoksi	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Stomatitis Øsofagitis Opkastning Diarré Fordøjelsesbesvær Mavesmerter Enteritis Colitis	Forstoppelse Gastrointestinal perforation Ileus	Mavesår	
Lever og galdeveje	Venookklusiv leversygdom Hepatomegali Gulsot			
Hud og subkutane væv	Udslæt Kløe Alopeci	Erytem	Pigment-forandringer Erytrodermisk psoriasis	Alvorlige toksiske hudreaktioner, heriblandt Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerter Myalgi Artralgi			
Nyrer og urinveje	Hæmorragisk cystitis	Dysuri Oliguri Nyresvigt Cystitis Hæmaturi		
Det reproduktive system og mammae	Azoospermi Amenoré Vaginal blødning	Menopausale symptomer Infertilitet, kvinde Infertilitet, mand		
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet	Pyreksi Asteni Kuldegysninger Generelt ødem Betændelse ved injektionsstedet Smerter på injektionsstedet Slimhindein-flammation	Multiorgansvigt Smerte		

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Undersøgelser	Vægtstigning Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjede aminotransferaser Forhøjet amylase i blodet	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet urinstof i blodet Forhøjet gamma-glutamyl-transferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet aspartat-aminotransferase		

Pædiatrisk population

De bivirkninger, som med rimelighed kan henføres til den konditionering, der omfatter thiotepa, som blev rapporteret for børn i mere end ét isoleret tilfælde, er anført nedenfor efter organklasse og hyppighed. De alvorligste bivirkninger er anført først inden for hver hyppighedsgruppe. Hyppighederne er defineret således: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Øget følsomhed for infektioner Sepsis	Trombocytopenisk purpura	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Behandlings-relateret sekundær malignitet	
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni Febril neutropeni Anæmi Pancytopeni Granulocytopeni		
Immunsystemet	Akut GvHD Kronisk GvHD		
Det endokrine system	Hypopituitarisme Hypogonadisme Hypotyroidisme		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi Hypoglykæmi		
Psykiske forstyrrelser	Ændringer i psykisk tilstand	Psykisk lidelse som følge af almen sygdomstilstand	
Nervesystemet	Hovedpine Encefalopati Krampe Hjerneblødning Nedsat hukommelse Parese	Ataxi	Leukoencefalopati
Øre og labyrint	Nedsat hørelse		
Hjerte	Hjertestop	Kardiovaskulær insuffiens Hjertesvigt	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Blødning	Hypertension	
Luftveje, thorax og mediastinum	Pneumonitis	Idiopatisk lungesygdom Lungeblødning Lungeødemer Næseblod Hypoksi Respirationsstop	Pulmonal arteriel hypertension
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Stomatitis Opkastning Diarré Mavesmerter	Enteritis Tarmobstruktion	
Lever og galdeveje	Venookklusiv leversygdom	Leversvigt	
Hud og subkutane væv	Udslæt Erytem Deskvamation Pigment- forandringer		Alvorlige toksiske hudreaktioner, heriblandt Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Hæmmet vækst		
Nyrer og urinveje	Blæresygdomme	Nyresvigt Hæmorragisk cystitis	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Slimhindein-flammation Smerte Multiorgansvigt		
Undersøgelser	Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjede aminotransferaser Forhøjet blodkreatinin Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet alanin-aminotransferase	Forhøjet urinstof i blodet Abnorme blodelektrolytter Forlænget protrombintid	

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning afformodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af thiotepa. De vigtigste bivirkninger, der kan forventes i tilfælde af overdosering er myeloablation og pancytopeni.
Der er ingen kendt antidot til thiotepa.

Den hæmatologiske tilstand skal monitoreres nøje, og effektive støtteforanstaltninger skal iværksættes, hvis det er medicinsk indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, alkylerende midler , ATC-kode: L01AC01

Virkningsmekanisme
Thiotepa er et polyfunktionelt cytotoksisk stof, der kemisk og farmakologisk er relateret til kvælstofsennepgas. Thiotepas radiomimetiske virkning menes at opstå gennem frigivelsen af ethylenimin-radikaler, der ligesom ved strålebehandling forstyrrer DNA-strengene, f.eks. ved alkylering af guanin i N-7, så sammenkædningen mellem purinbaser og sukker brydes, og alkyleret guanin frigives.

Klinisk virkning og sikkerhed
Konditioneringen skal sikre cytoreduktion og ideelt sygdomsudryddelse. Thiotepa har ablation af marv som dosisbegrænsende toksicitet, så der tillades betydelig dosisoptrapning ved infusion af autolog HPCT. Ved allogen HPCT skal konditioneringen være tilstrækkeligt immunsuppressiv og myeloablativ til at overvinde værtsafstødning af graften. Som følge af dets særdeles myeloablative egenskaber forbedrer thiotepa immunsuppression og myeloablation hos modtageren, hvilket styrker engraftment. Dette kompenserer for tabet af de GvHD-relaterede GvL-virkninger. Som et alkylerende middel producerer thiotepa den mest udtalte hæmning af tumorvækst *in vitro* med den mindste stigning i lægemiddelkoncentration. Som følge af dets mangel på ekstramedullær toksicitet trods dosisoptrapning ud over myelotoksiske doser er thiotepa blevet anvendt i årtier i kombination med andre kemoterapeutika før autolog og allogen HPCT.
Resultaterne af offentliggjorte kliniske studier, der støtter effekten af thiotepa, er sammenfattet i det følgende:

AUTOLOG HPCT
Hæmatologiske sygdomme
Engraftment: Konditioneringer, der omfatter thiotepa, har vist sig at være myeloablative.
Sygdomsfri overlevelse: En estimeret andel på 43 % efter fem år er rapporteret, hvilket bekræfter, at konditioneringer, der omfatter thiotepa efter autolog HPCT, er effektive behandlingsstrategier til behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme.
Tilbagefald: For alle konditioneringer, der omfatter thiotepa, er tilbagefaldsprocenten efter mere end ét år rapporteret til at være 60 % eller lavere, som efter lægelig vurdering er tærskelen for påvisning af virkning. For nogle af de vurderede konditioneringer er der også rapporteret lavere tilbagefaldsprocenter end 60 % efter fem år.
Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 29 % til 87 % med en opfølgningsperiode, der varierede fra 22 til 63 måneder.
Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og *transplantationsrelateret mortalitet (TRM)*: Der er rapporteret BRM-værdier fra 2,5 % til 29 %. TRM-værdierne varierede fra 0 % til 21 % efter ét år, hvilket bekræfter sikkerheden ved konditioneringen med thiotepa til autolog HPCT hos voksne med hæmatologiske sygdomme.
Solide tumorer
Engraftment: Konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, har vist sig at være myeloablative.
Sygdomsfri overlevelse: De rapporterede procentdele med opfølgningsperioder på mere end ét år bekræfter, at konditioneringer, der omfatter thiotepa efter autolog HPCT, er effektive valg til behandling af patienter med solide tumorer.
Tilbagefald: For alle konditioneringer, der omfatter thiotepa, er tilbagefaldsprocenten efter mere end ét år rapporteret til at være lavere end 60 %, som efter lægelig vurdering er tærskelen for påvisning af virkning. I nogle tilfælde er der rapporteret tilbagefaldsprocenter på 35 % og 45 % efter henholdsvis fem og seks år.
Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 30 % til 87 % med en opfølgningsperiode, der varierede fra 11,7 til 87 måneder.
Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og *transplantationsrelateret mortalitet (TRM)*: Der er rapporteret BRM-værdier fra 0 % til 2 %. TRM-værdierne varierede fra 0 % til 7,4 %, hvilket

bekræfter sikkerheden ved konditionering med thiotepa til autolog HPCT hos voksne med solide tumorer.

ALLOGEN HPCT
Hæmatologiske sygdomme:
Engraftment: Engraftment blev opnået (92 % til 100 %) ved alle rapporterede konditioneringer og angiveligt på det forventede tidspunkt. Det kan derfor konkluderes, at konditioneringer, der omfatter thiotepa, er myeloablative.
GvHD (graft versus host-sygdom*):* Alle de vurderede konditioneringer sikrede en lav forekomst af akut GvHD klasse III-IV (fra 4 % til 24 %).
Sygdomsfri overlevelse: De rapporterede procentdele med opfølgningsperioder på mere end ét år og op til fem år bekræfter, at konditioneringer, der omfatter thiotepa efter allogen HPCT, er effektive valg til behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme.
Tilbagefald: For alle konditioneringer, der omfatter thiotepa, er tilbagefaldsprocenten efter mere end ét år rapporteret til at være lavere end 40 %, som efter lægelig vurdering er tærskelen for påvisning af virkning. I nogle tilfælde er der endvidere rapporteret tilbagefaldsprocenter på under 40 % efter henholdsvis fem og 10 år.
Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 31 % til 81 % med en opfølgningsperiode, der varierede fra 7,3 til 120 måneder.
Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og *transplantationsrelateret mortalitet (TRM)*: Der er rapporteret lave værdier, hvilket bekræfter sikkerheden ved konditioneringer med thiotepa til allogen HPCT hos voksne med hæmatologiske sygdomme.

Pædiatrisk population

AUTOLOG HPCT
Solide tumorer
Engraftment: Engraftment er opnået med alle rapporterede konditioneringer, der omfatter thiotepa.
Sygdomsfri overlevelse: Med en opfølgningsperiode på 36 til 57 måneder varierede den sygdomsfri overlevelse (DFS) fra 46 % til 70 % i alle rapporterede studier. I betragtning af at alle patienter blev behandlet for solide højrisikotumorer, bekræfter resultaterne for samlet overlevelse, at konditioneringer, der omfatter thiotepa efter autolog HPCT, er effektive behandlingsstrategier til behandling af børn med solide tumorer.
Tilbagefald: For alle de rapporterede konditioneringer, der omfatter thiotepa, varierede tilbagefaldsprocenten ved 12 til 57 måneder fra 33 % til 57 %. I betragtning af at alle patienter lider af recidiv af solide tumorer eller har solide tumorer med dårlige prognoser, støtter disse tal virkningen af konditioneringer baseret på thiotepa.
Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 17 % til 84 % med en opfølgningsperiode, der varierede fra 12,3 til 99,6 måneder.
Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og *transplantationsrelateret mortalitet (TRM)*: Der er rapporteret BRM-værdier fra 0 % til 26,7 %. TRM-værdierne varierede fra 0 % til 18 %, hvilket bekræfter sikkerheden ved konditioneringer med thiotepa til autolog HPCT hos børn med solide tumorer.

ALLOGEN HPCT
Hæmatologiske sygdomme
Engraftment: Engraftment er opnået med alle vurderede konditioneringer, der omfatter thiotepa, med en succesprocent på 96 % til 100 %. Hæmatologisk restitution forekommer inden for den forventede tid.
Sygdomsfri overlevelse: Der er rapporteret procentdele på 40 % til 75 % med en opfølgningsperiode på mere end ét år. Resultaterne for sygdomsfri overlevelser bekræfter, at konditionering, der omfatter thiotepa efter allogen HPCT, er effektive behandlingsstrategier til behandling af børn med hæmatologiske sygdomme.
Tilbagefald: For alle de rapporterede konditioneringer, der omfatter thiotepa, varierede tilbagefaldsprocenten fra 15 % til 44 %. Disse tal støtter virkningen af konditioneringer baseret på thiotepa ved behandling af alle hæmatologiske sygdomme.

Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 50 % til 100 % med en opfølgningsperiode, der varierede fra 9,4 til 121 måneder.
Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og *transplantationsrelateret mortalitet (TRM)*: Der er rapporteret BRM-værdier fra 0 % til 2,5 %. TRM-værdierne varierede fra 0 % til 30 %, hvilket bekræfter sikkerheden ved den konditionering med thiotepa til allogen HPCT hos børn med hæmatologiske sygdomme.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
Thiotepa absorberes ikke pålideligt fra mave-tarm-kanalen: Manglende syrestabilitet bevirker, at thiotepa ikke kan indgives peroralt.

Fordeling
Thiotepa er en højlipofil forbindelse. Efter intravenøs indgivelse passer koncentrationen af det aktive stof i plasma ind i en torumsmodel med en hurtig fordelingsfase. Fordelingsvoluminet for thiotepa er stort, og det varierer i henhold til rapporter fra 40,8 l/m^2 til 75 l/m^2, hvilket angiver, at thiotepa fordeles til kroppens totale vandindhold. Det umiddelbare fordelingsvolumen for thiotepa er tilsyneladende uafhængigt af den indgivne dosis. Fraktionen, der ikke er bundet til proteiner i plasma, er 70 % til 90 %. Der er rapporteret ubetydelig binding af thiotepa til gammaglobulin og minimal albuminbinding (10-30 %).
Efter intravenøs indgivelse svarer eksponeringen for CSF-lægemidlet næsten til den, der opnås i plasma. Middelværdien mellem AUC i CSF og plasma for thiotepa er 0,93. CSF- og plasmakoncentrationen af TEPA, den første rapporterede aktive metabolit af thiotepa, overstiger koncentrationen af udgangsstoffet.

Biotransformation
Thiotepa gennemgår hurtig og omfattende levermetabolisme, og metabolitter kan registreres i urinen inden for en time efter infusion. Metabolitterne er aktive alkylerende stoffer, men den rolle, de spiller for thiotepas antitumor-aktivitet, skal stadig belyses. Thiotepa gennemgår oxidativ afsvovling via de cytokrome P450 CYP2B- og CYP3A-isoenzym-familier til den væsentligste og aktive metabolit TEPA (triethylen-phosphoramid). Den samlede mængde udskilt thiotepa og dets identificerede metabolitter tegner sig for 54 % til 100 % af den samlede alkylerende aktivitet, hvilket angiver, at andre alkylerende metabolitter er til stede. Under omdannelse af GSH-konjugater til N-acetylcystein-konjugater, dannes der GSH-, cysteinylglycin- og cystein-konjugater. Disse metabolitter findes ikke i urin og udskilles, hvis de dannes, sandsynligvis via galden eller som intermediære metabolitter, der hurtigt omdannes til thiotepa-merkapturat.

Elimination
Den samlede clearance for thiotepa varierede fra 11,4 til 23,2 l/t/m^2. Eliminationshalveringstiden varierede fra 1,5 til 4,1 timer. De identificerede metabolitter, dvs. TEPA, monochlortepa- og thiotepa-merkapturat, udskilles alle i urinen. Urinudskillelse af thiotepa og TEPA er næsten fuldstændig efter henholdsvis seks og otte timer. Middelværdien for urinrestitution for thiotepa og dets metabolitter er 0,5 % for det uændrede lægemiddel og monochlortepa og 11 % for TEPA og thiotepa-merkapturat.

Linearitet/non-linearitet
Der er ingen tydelige beviser på mætning af metaboliske clearance-mekanismer ved høje doser af thiotepa.

Særlige populationer

Pædiatrisk population
De farmakokinetiske værdier for højdosis-thiotepa hos børn på 2-12 år varierer tilsyneladende ikke fra de værdier, der er rapporteret hos børn, der modtog 75 mg/m^2, eller voksne, der modtog tilsvarende doser.

Nedsat nyrefunktion:
Virkningen af nedsat nyrefunktion på elimination af thiotepa er ikke blevet vurderet.

Nedsat leverfunktion:
Virkningen af nedsat leverfunktion på metabolisering og elimination af thiotepa er ikke blevet vurderet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke gennemført konventionelle studier af toksicitet efter akutte og gentagne doser.
Thiotepa har vist sig at være genotoksisk *in vitro* og *in vivo* og karcinogent hos mus og rotter.
Thiotepa har vist sig at forringe fertiliteten og påvirke spermatogenese hos hanmus og at forringe æggestokfunktionen hos hunmus. Det var teratogent hos mus og rotter og føtoletalt hos kaniner. Disse virkninger blev konstateret ved doser, der var lavere end de doser, der bruges til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Ingen.

6.2 Uforligeligheder

Thiotepa Riemser er ustabilt i surt miljø.
Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas
Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: 18 måneder

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: 24 måneder

Efter rekonstitution
Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er blevet påvist i 8 timer ved opbevaring ved 2 °C -8 °C.

Efter fortynding
Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding er blevet påvist i 24 timer ved opbevaring ved 2 °C - 8 °C og i 4 timer, hvis det opbevares ved 25 °C.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør præparatet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis præparatet ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og må normalt ikke overstige ovennævnte forhold, når fortynding har fundet sted under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Klart hætteglas af type I med en brombutylprop, indeholdende 15 mg thiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Klart hætteglas af type I med en brombutylprop, indeholdende 100 mg thiotepa.

Pakning med ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af Thiotepa Riemser
Der skal anvendes procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af anticancer-lægemidler. Alle overførselsprocedurer kræver streng overholdelse af aseptiske teknikker, og der bør anvendes et stinkskab med vertikalt laminarflow.
Som med andre cytotoksiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af Thiotepa Riemser-opløsninger for at forhindre utilsigtet kontakt med hud eller slimhinder. Der kan forekomme topikale virkninger efter utilsigtet eksponering for thiotepa. Det tilrådes derfor at anvende handsker, når opløsningen forberedes til infusion. Hvis thiotepa-opløsningen utilsigtet kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis thiotepa utilsigtet kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand.

Rekonstitution

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser skal rekonstitueres med 1,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
Ved hjælp af en sprøjte med kanyle udtrækkes 1,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker aseptisk.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
Ved hjælp af en sprøjte med kanyle udtrækkes 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker aseptisk.

Injicer indholdet af den fyldte sprøjte i hætteglasset gennem gummiproppen.
Fjern sprøjten og kanylen, og bland manuelt ved gentagne inversioner.
Kun farveløse opløsninger uden partikler må anvendes. Rekonstituerede opløsninger kan af og til være opaliserede. Sådanne opløsninger kan stadig indgives.

Yderligere fortynding i infusionspose
Den rekonstituerede opløsning er hypotonisk og skal fortyndes yderligere med 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, før indgivelse (1 000 ml, hvis dosis er højere end 500 mg) eller med et passende volumen natriumchlorid 9 mg/ml (9 %) til at opnå en endelig Thiotepa Riemser-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml.

Administration
Thiotepa Riemser-opløsning til infusion skal kontrolleres visuelt for partikler før indgivelse.
Opløsninger med bundfald skal kasseres.
Før og efter hver infusion skal det fast indlagte kateter skylles med ca. 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
Infusionsopløsningen skal indgives til patienter ved hjælp af et infusionssæt, der er forsynet med et 0,2 µm integreret filter. Filtrering ændrer ikke opløsningens styrke.

Bortskaffelse
Thiotepa Riemser er kun til engangsbrug.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. marts 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se Bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
thiotepa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 15 mg thiotepa. Efter rekonstitution med 1,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 10 mg thiotepa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 8 timer, hvis det opbevares i køleskab.
Efter fortynding skal lægemidlet anvendes inden for 24 timer, hvis det opbevares i køleskab.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1536/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat
thiotepa
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Cytotoksisk.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

15 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
thiotepa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 100 mg thiotepa. Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 10 mg thiotepa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 8 timer, hvis det opbevares i køleskab.
Efter fortynding skal lægemidlet anvendes inden for 24 timer, hvis det opbevares i køleskab.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1536/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat
thiotepa
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Cytotoksisk.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til brugeren

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

thiotepa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thiotepa Riemser
3. Sådan skal du bruge Thiotepa Riemser
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Thiotepa Riemser indeholder det aktive stof thiotepa, som tilhører en gruppe af lægemidler mod kræft, som kaldes alkylerende midler.

Thiotepa Riemser bruges til forberedelse af patienter til knoglemarvstransplantation. Det fungerer ved at ødelægge knoglemarvsceller, hvilket muliggør transplantation af nye knoglemarvsceller (hæmatopoietiske progenitorceller). Derved bliver kroppen i stand til at producere sunde blodlegemer. Thiotepa Riemser kan anvendes til voksne, børn og unge.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thiotepa Riemser

Brug ikke Thiotepa Riemser
- hvis du er allergisk over for thiotepa
- hvis du er gravid eller har mistanke om, at du ero gravid
- hvis du ammer
- hvis du skal vaccineres mod gul feber eller med vacciner, der indeholder levende virus eller bakterier.

Advarsler og forsigtighedsregler
Fortæl det til din læge, hvis du har:
- lever- eller nyreproblemer
- hjerte- eller lungeproblemer
- kramper/anfald (epilepsi), eller du tidligere har haft dette (hvis du behandles med phenytoin eller fosphenytoin).

Da Thiotepa Riemser ødelægger knoglemarvsceller, som er ansvarlige for at producere blodceller, bliver der taget regelmæssige blodprøver under behandlingen for at kontrollere dine blodlegemer.

Du får midler mod infektion for at forebygge og behandle infektioner.

Thiotepa Riemser kan forårsage en anden kræfttype i fremtiden. Lægen vil drøfte denne risiko med dig.

Brug af anden medicin sammen med Thiotepa Riemser
Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, eller hvis du har mistanke om, at du er gravid, inden du modtager Thiotepa Riemser. Du må ikke anvende Thiotepa Riemser under graviditet.

Både kvinder og mænd, der bruger Thiotepa Riemser, skal anvende sikker prævention under behandlingen. Mænd må ikke få børn, mens de behandles, og i et år efter ophør af behandlingen.

Det er ukendt, om denne medicin udskilles i modermælk. Som en sikkerhedsforanstaltning må kvinder ikke amme under behandling med Thiotepa Riemser.

Thiotepa Riemser kan nedsætte frugtbarheden hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør søge råd til præservering af sæd, inden behandling påbegyndes.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Det er sandsynligt, at visse bivirkninger ved thiotepa, som f.eks. svimmelhed, hovedpine og sløret syn, kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du bemærker sådanne bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Thiotepa Riemser

Lægen fastlægger din dosis ud fra din kropsoverflade eller -vægt og din sygdom.

Sådan gives Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser indgives af en kvalificeret sundhedsperson som en intravenøs infusion (drop i en vene) efter fortynding i det individuelle hætteglas. Hver infusion tager 2-4 timer.

Doseringshyppighed
Du modtager dine infusioner med 12 eller 24 timers mellemrum. Behandlingen kan vare op til 5 dage. Hyppigheden af doseringerne og varigheden af behandlingen afhænger af din sygdom.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger ved Thiotepa Riemser-behandling eller transplantationsproceduren kan omfatte
- fald i antallet af blodlegemer (tilsigtet virkning af medicinen for at forberede dig til din transplantation)
- infektion
- leverlidelser, herunder blokering af en levervene
- transplantatet angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- åndedrætsproblemer

Lægen vil regelmæssigt overvåge niveauet af dine blodlegemer og leverenzymer for at konstatere og afhjælpe de ovenfor nævnte hændelser.

Andre bivirkninger ved Thiotepa Riemser, som kan forekomme med bestemte hyppigheder, anført på følgende måde:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)
- øget modtagelighed for infektioner
- betændelsestilstand i hele kroppen (sepsis)
- nedsat antal hvide blodlegemer, blodplader og røde blodlegemer (anæmi)
- de transplanterede celler angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- svimmelhed, hovedpine, sløret syn
- ukontrolleret rysten (krampe)
- snurren, prikken eller følelsesløshed i huden (paræstesi)
- delvist tab af bevægelsesevne
- hjertestop
- kvalme, opkastning, diarré
- betændelse i slimhinderne i munden (mucositis)
- irriteret mave, spiserør og mave-tarm-kanal
- tyktarmsbetændelse
- anoreksi, nedsat appetit
- højt blodsukkerniveau
- hududslæt, -kløe og -afskalning
- ændret hudfarve (må ikke forveksles med gulsot - se nedenfor)
- rødme i huden (erytem)
- hårtab
- ryg- og mavesmerter, smerter
- muskel- og ledsmerter
- abnorme elektriske impulser i hjertet (arytmi)
- betændelse i lungevæv
- forstørret lever
- ændret organfunktion
- blokering af levervene (veno-occlusiv sygdom, VOD)
- gulnen af hud og øjne (gulsot)
- høreskade
- lymfeobstruktion
- højt blodtryk
- øgede niveauer af lever-, nyre- og fordøjelsesenzymer
- abnorme blodelektrolytter
- øget vægt
- feber, generel svækkelse, kuldegysninger
- blødninger
- næseblod
- generelle hævelser på grund af væskeophobning (ødemer)
- smerter eller betændelse ved injektionsstedet
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- nedsat sædcelletal
- vaginal blødning
- udeblivende menstruation (amenoré)
- hukommelsestab
- forsinket vægt- og højdeøgning
- blæresvigt
- underproduktion af testosteron
- utilstrækkelig produktion af tyreoideahormon
- utilstrækkelig aktivitet i hypofyse
- konfusionstilstand

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer)
- angst, forvirring
- abnorm udposning af pulsårer i hjernen (hjerneaneurisme)
- øget kreatinin-niveau
- allergiske reaktioner
- tillukning af blodkar (embolisme)
- hjerterytmeforstyrrelse
- hjertesvigt
- kardiovaskulære forstyrrelser
- iltmangel
- væskeansamling i lungerne (lungeødemer)
- pulmonær blødning
- åndedrætsstop
- blod i urinen (hæmaturi) og moderat nyreinsufficiens
- blærebetændelse
- ubehag ved vandladning og nedsat urinproduktion
- øget mængde nitrogenforbindelser i blodbanen
- katarakt
- leverinsufficiens
- hjerneblødning
- hoste
- forstoppelse og maveproblemer
- tarmobstruktion
- maveperforation
- muskelændringer
- udtalt mangel på koordination af muskelbevægelser
- blå mærker som følge af et lavt antal blodplader
- menopausale symptomer
- kræft (andre primære maligniteter)
- abnorm hjernefunktion
- infertilitet hos mænd og kvinder

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 personer)
- betændelse i huden og afskalning af huden (erytrodermisk psoriasis)
- delirium, nervøsitet, hallucination, uro
- mavesår
- betændelse i hjertets muskelvæv (myokarditis)
- abnorm hjertetilstand (kardiomyopati)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
- forhøjet blodtryk i venerne (blodkar) i lungerne (pulmonal arteriel hypertension)
- alvorlige hudskader (f.eks. alvorlige læsioner, væskefyldte blærer etc.), der kan involvere hele kroppen, hvilket endog kan være livstruende
- skader i et område i hjernen (den såkaldte hvide substans), der endog kan være livsfarlige (leukoencefalopati)

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Efter rekonstitution er lægemidlet stabilt i 8 timer, hvis det opbevares ved 2 °C - 8 °C.

Efter fortynding er lægemidlet stabilt i 24 timer, hvis det opbevares ved 2 °C - 8 °C, og i 4 timer, hvis det opbevares ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes øjeblikkeligt.

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Thiotepa Riemser indeholder

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
- Aktivt stof: thiotepa. Et hætteglas indeholder 15 mg thiotepa. Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
- Aktivt stof: thiotepa. Et hætteglas indeholder 100 mg thiotepa. Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

- Thiotepa Riemser indeholder ikke andre ingredienser.

Udseende og pakningsstørrelser

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser er et hvidt, krystallinsk pulver, som leveres i et hætteglas, der indeholder 15 mg thiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser er et hvidt, krystallinsk pulver, som leveres i et hætteglas, der indeholder 100 mg thiotepa.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

Fremstiller
HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale.

VEJLEDNING I KLARGØRING

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
thiotepa

Læs denne vejledning før klargøring og indgivelse af Thiotepa Riemser.

1. PRÆSENTATION

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser leveres som 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser leveres som 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Thiotepa Riemser skal rekonstitueres og fortyndes, før det indgives.

2. REGLER FOR BORTSKAFFELSE OG ANDEN HÅNDTERING

Generelt
Der skal anvendes procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af anticancer-lægemidler. Alle overførselsprocedurer kræver streng overholdelse af aseptiske teknikker, og der bør anvendes et stinkskab med vertikalt laminarflow.
Som med andre cytotoksiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af Thiotepa Riemser-opløsninger for at forhindre utilsigtet kontakt med hud eller slimhinder. Der kan forekomme topikale virkninger efter utilsigtet eksponering for thiotepa. Det tilrådes derfor at anvende handsker, når opløsningen forberedes til infusion. Hvis thiotepa-opløsningen utilsigtet kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis thiotepa utilsigtet kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand.

Beregning af dosis af Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser indgives i forskellige doser i kombination med andre kemoterapeutika ved behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme eller solide tumorer før HPCT.
Thiotepa Riemser-dosering beskrives for voksne og børn efter typen af HPCT (autolog eller allogen) og sygdom.

Dosering for voksne

AUTOLOG HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m^2/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives fra to op til fire på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
LYMFOMER
Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m^2/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives fra to til fire på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
CENTRALNERVESYSTEM (CNS)-LYMFOMER
Den anbefalede dosis er 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i to på hinanden følgende dage før autolog HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
MYELOMATOSE
Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m^2/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Solide tumorer

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 120 mg/m^2/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra to til fem på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

BRYSTKRÆFT

Den anbefalede dosis varierer fra 120 mg/m^2/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives fra tre til fem på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

CNS-TUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra tre til fire på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

ÆGGESTOKKRÆFT

Den anbefalede dosis er 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i to på hinanden følgende dage før autolog HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

KIMCELLETUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m^2/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

ALLOGEN HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m^2/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra to til fire på hinanden følgende dage før allogen HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 555 mg/m^2 (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

LYMFOMER

Den anbefalede dosis ved lymfomer er 370 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

MYELOMATOSE

Den anbefalede dosis er 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 185 mg/m^2 (5 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

LEUKÆMI

Den anbefalede dosis varierer fra 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m^2/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra en til to på hinanden følgende dage før allogen HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 555 mg/m^2 (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

THALASSÆMI

Den anbefalede dosis er 370 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Dosering for pædiatrisk population

AUTOLOG HPCT

Solide tumorer

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 150 mg/m^2/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m^2/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives fra to til tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
CNS-TUMORER
Den anbefalede dosis varierer fra 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m^2/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

ALLOGEN HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der indgives fra en til tre på hinanden følgende dage før allogen HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 375 mg/m^2 (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
LEUKÆMI
Den anbefalede dosis er 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
THALASSÆMI
Den anbefalede dosis varierer fra 200 mg/m^2/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
REFRAKTÆR CYTOPENI
Den anbefalede dosis er 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i tre på hinanden følgende dage før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 375 mg/m^2 (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
GENETISKE SYGDOMME
Den anbefalede dosis er 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der indgives i to på hinanden følgende dage før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.
SEGLCELLEANÆMI
Den anbefalede dosis er 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der indgives før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulerede dosis på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Rekonstitution

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser skal rekonstitueres med 1,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
Ved hjælp af en sprøjte med kanyle udtrækkes 1,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker aseptisk.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Thiotepa Riemser skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
Ved hjælp af en sprøjte med kanyle udtrækkes 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker aseptisk.

Injicer indholdet af den fyldte sprøjte i hætteglasset gennem gummiproppen.

Fjern sprøjten og kanylen, og bland manuelt ved gentagne inversioner.
Kun farveløse opløsninger uden partikler må anvendes. Rekonstituerede opløsninger kan af og til være opaliserede. Sådanne opløsninger kan stadig indgives.

Yderligere fortynding i infusionspose
Den rekonstituerede opløsning er hypotonisk og skal fortyndes yderligere med 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, før indgivelse (1 000 ml, hvis dosis er højere end 500 ml) eller med en passende mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %) til at opnå en endelig Thiotepa Riemser-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml.

Administration
Thiotepa Riemser-opløsning til infusion skal kontrolleres visuelt for partikler før indgivelse. Opløsninger med bundfald skal kasseres.

Infusionsopløsningen skal indgives til patienter ved hjælp af et infusionssæt, der er forsynet med et 0,2 µm integreret filter. Filtrering ændrer ikke opløsningens styrke.

Thiotepa Riemser skal indgives under aseptiske forhold som en 2-4 timer lang infusion ved stuetemperatur og under normale lysforhold (ca.25 °C).

Før og efter hver infusion skal det fast indlagte kateter skylles med ca. 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Bortskaffelse
Thiotepa Riemser er kun til engangsbrug.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.