

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

TEPADINA 15 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
TEPADINA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

TEPADINA 15 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas af stofni inniheldur 15 mg af thiotepa.
Eftir blöndun í 1,5 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hver ml af lausn 10 mg af thiotepa (10 mg/ml).

TEPADINA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas af stofni inniheldur 100 mg af thiotepa.
Eftir blöndun í 10 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hver ml af lausn 10 mg af thiotepa (10 mg/ml).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Hvítur, kristallaður stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TEPADINA er ætlað, samhliða öðrum krabbameinslyfjum:

- með eða án heilgeislunar (TBI), sem undirbúningsmeðferð (conditioning treatment) fyrir ígræðslu ósamgena eða samgena blóðmyndandi stofnfrumna (HPCT), þegar um er að ræða blóðsjúkdóma hjá fullorðnum og börnum;
- þegar háskammta krabbameinslyfjameðferð með stuðningi ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna er viðeigandi til meðferðar við krabbameinsæxlum (solid tumours) hjá fullorðnum og börnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf með TEPADINA þarf að fara fram undir umsjón læknis sem hefur reynslu af undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Skammtar

TEPADINA er gefið sjúklingum með blóðsjúkdóma eða krabbameinsæxli í mismunandi skömmtum fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna, samhliða öðrum krabbameinslyfjum.

Skömmtun TEPADINA fer eftir gerð ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (samgena eða ósamgena) og sjúkdómi, bæði hjá fullorðnum og börnum.

Fullorðnir

SAMGENA ÍGRÆÐSLA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga í röð fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga í röð fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 2 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

BRJÓSTAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 3 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KRABBAMEIN Í EGGJASTOKKUM

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 500 mg/m² (13,51 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KÍMFRUMUÆXLI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða eitlaæxli er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 185 mg/m² (5 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI (thalassemia)

Ráðlagður skammtur er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Börn

ÍGRÆÐSLA SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI (thalassemia)

Ráðlagður skammtur er á bilinu 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÓVIÐRÁÐANLEG BLÓÐFRUMNAFÆÐ

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelldu fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ERFDASJÚKDÓMAR

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelldu fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

SIGÐFRUMNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem thiotepa og umbrotsefni þess skiljast aðeins að litlu leyti út í þvagi er ekki mælt með skammtabreytingum hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi alvarlega vanstarfsemi nýrna. Hins vegar skal gæta varúðar (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarástand

Thiotepa hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarástand. Þar sem thiotepa umbrotar að mestu leyti í lifur skal gæta varúðar við notkun thiotepa hjá sjúklingum sem þegar eru með skerta lifrarástand, einkum ef um er að ræða alvarlega skerta lifrarástand. Ekki er mælt með skammtabreytingum ef lifrarástand breytast tímabundið (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Lyfjagjöf thiotepa hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum. Í klínískum rannsóknum fékk sá hluti sjúklinga sem var eldri en 65 ára hins vegar sama heildarskammt og aðrir sjúklingar. Ekki var talin þörf á skammtaaðlögun.

Lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður með viðeigandi hæfni skal gefa TEPADINA sem 2-4 klst. innrennsli í bláæð um miðlægan æðalegg.

Blanda skal innihald hvers hettuglass með 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) eða 10 ml (TEPADINA 100 mg) af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Heildarskammturinn skal síðan þynntur með 500 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar fyrir lyfjagjöf (1.000 ml ef skammturinn er stærri en 500 mg).

Hjá börnum, ef skammturinn er minni en 250 mg, skal nota hæfilegt magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf til að lokastyrkur TEPADINA verði á bilinu 0,5 til 1 mg/ml.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og frekari þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Útsetning fyrir thiotepa fyrir slysi getur valdið staðbundnum viðbrögðum. Því er mælt með notkun hlífðarhanska við undirbúning innrennislislausnar. Ef thiotepa lausn kemst í snertingu við húð fyrir slysi skal þvo svæðið tafarlaust og vandlega með sæpu og vatni. Ef thiotepa kemst í snertingu við slímhúð fyrir slysi skal skola svæðið tafarlaust og vandlega með vatni (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum.

Meðgangi og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

Samhliða notkun með bóluefni gegn gulusótt og bóluefni með lifandi veirum og bakteríum (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Afleidding meðferðar með thiotepa, samkvæmt ráðlögðum skömmtum og áætlun, er mikil mergbæling sem kemur fram hjá öllum sjúklingum. Vart kann að verða við alvarlega kynningafæð, blóðflagnafæð eða blóðleysi eða fleira en eitt af þessu í einu. Fylgjast skal reglulega með heildarblóðhag, þ.m.t. deilitalningu hvítra blóðkorna og blóðflagnafjölda, meðan á meðferð stendur og þar til bata er náð. Nota skal stuðningsmeðferð fyrir blóðflögur og rauð blóðkorn auk vaxtarþátta eins og kynningavaxtarþátt (G-CSF), samkvæmt lækisfræðilegri ábendingu. Mælt er með daglegri talningu hvítra blóðkorna og blóðflagna meðan á meðferð með thiotepa stendur og eftir ígræðslu, í minnst 30 daga.

Íhuga skal notkun sýkingalyfja (bakteríulyf, sveppa- og veirulyf) sem forvörn eða til meðferðar á sýkingum meðan á daufkynningafæð stendur.

Thiotepa hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem thiotepa umbrotar að mestu leyti í lifur skal gæta varúðar við notkun thiotepa hjá sjúklingum sem þegar eru með skerta lifrarstarfsemi, einkum ef um er að ræða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Þegar slíkir sjúklingar eru meðhöndlaðir er mælt með reglulegu eftirliti með transamínösum, alkalískum fosfatasa og gallrauða í sermi í kjölfar ígræðslu, til þess að greina fljótt eiturvekanir á lifur.

Sjúklingar sem þegar hafa fengið geislameðferð, þrjár eða fleiri lotur af krabbameinslyfjameðferð eða stofnfrumuígræðslu kunna að vera í aukinni hættu á bláæðateppusjúkdóm í lifur (sjá kafla 4.8).

Sýna skal aðgát hvað varðar sjúklinga með sögu um hjartasjúkdóma og hafa skal reglulegt eftirlit með starfsemi hjartans hjá sjúklingum sem fá thiotepa.

Sýna skal aðgát hvað varðar sjúklinga með sögu um nýrnasjúkdóma og hafa skal reglulegt eftirlit með starfsemi nýrna meðan á meðferð með thiotepa stendur.

Thiotepa kann að örva eiturvekanir á lungu sem kunna að auka áhrif annarra frumuskemmandi lyfja (búsúlfans, flúdarabíns og cýklófosfamíðs) (sjá kafla 4.8).

Fyrri geislameðferð á heila eða höfuðkúpu og mænu kann að stuðla að alvarlegum eiturvekunum (t.d. heilakvilla).

Útskýra þarf fyrir sjúklingnum aukna hættu á afleiddri æxlismyndun með thiotepa, sem er þekktur krabbameinsvaldur hjá mönnum.

Ekki er mælt með samhliða notkun með veikluðum lifandi bóluefnum (nema bóluefnum gegn gulusótt), fenýtóíni og fosfenýtóíni (sjá kafla 4.5).

Thiotepa má ekki gefa samtímis cýklófosfamíði þegar bæði lyfin eru hluti sömu undirbúningsmeðferðar. Gefa skal TEPADINA eftir að innrennsli með cýklófosfamíði er lokið (sjá kafla 4.5).

Við samhliða meðferð með thiotepa og CYP2B6 eða CYP3A4 hemlum skal hafa sérstakt klínískt eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.5).

Eins og á við um flest alkýlerandi lyf kann thiotepa að skerða frjósemi karla eða kvenna. Karlkyns sjúklingar ættu að biðja um frýstingu sæðis fyrir meðferð og skulu forðast að geta börn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Konursem geta orðið þungaða

verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sértækar milliverkanir með thiotepa

Ekki má gefa bóluefni sem innihalda lifandi veirur og sýkla ef sjúklingur fær ónæmisbælandi krabbameinslyfjameðferð og lágmark þrír mánuðir skulu líða frá því að meðferð hætt og fram að bólusetningu.

Thiotepa virðist umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6 og CYP3A4. Samhliða lyfjagjöf með CYP2B6 (t.d. klópidrógeli og tíklópíðíni) eða CYP3A4 hemlum (t.d. azól sveppalyfjum, makrólíðum eins og erythromycíni, clarithromycíni, telithromycíni og próteasahemlum) kann að auka styrk thiotepa í blóðvökva og hugsanlega draga úr styrk virka umbrotsefnisins TEPA. Samhliða lyfjagjöf með virkjum cytókróms P450 (svo sem rifampicíni, karbamazepíni, fenóbarbítali) kann að auka umbrot thiotepa og leiða þar með til aukins styrks virka umbrotsefnisins í blóðvökva. Því skal viðhafa klínískt eftirlit á sjúklingum meðan á samhliða notkun thiotepa og þessara lyfja stendur.

Thiotepa er veikur hemill CYP2B6 og kann því hugsanlega að auka blóðvökvastyrk efna sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6, svo sem ifosfamíðs, tamoxífens, búprópíons, efavírenz og cýklófosfamíðs. CYP2B6 hvatar umbrotaummyndun cýklófosfamíðs í virkt form þess, 4-hýdroxýcýklófosfamíð (4-OHCP), samhliða lyfjagjöf thiotepa kann því að draga úr styrk hins virka 4-OHCP. Því skal framkvæma klínískt eftirlit meðan á samhliða notkun thiotepa og þessara lyfja stendur.

Frábendingar hvað varðar samtímis notkun

Bóluefni gegn gulusótt: hætta á lífshættulegum almennum sjúkdómi af völdum bóluefnis.

Auk þess má ekki gefa bóluefni sem innihalda lifandi veirur og bakteríur ef sjúklingur fær ónæmisbælandi krabbameinslyfjameðferð og lágmark þrír mánuðir skulu líða frá því að meðferð hætt og fram að bólusetningu.

Samhliða meðferð sem ekki er mælt með

Lifandi veiklað bóluefni (nema gulusótt): hætta á almennum og jafnvel lífshættulegum sjúkdómi. Þessi hætta er aukin hjá einstaklingum sem eru þegar með bælt ónæmiskerfi vegna undirliggjandi sjúkdóms.

Nota skal deytt veirubóluefni í staðinn þegar hægt er (lömunarveiki).

Fenýtóín: Hætta á versnun krampa vegna minnkaðs frásogs fenýtóíns í meltingarfærum af völdum frumuskemmandi lyfs eða hætta á auknum eiturverkunum eða minnkaðri virkni frumuskemmandi lyfs vegna aukinna umbrota í lifur fyrir tilstilli fenýtóíns.

Samhliða meðferð sem taka þarf tillit til

Cýklósporín, takrólímus: veruleg ónæmisbæling ásamt hættu á fjölgun eitlafrumna (lymphoproliferation).

Alkýlerandi krabbameinslyf, svo sem thiotepa, hamla sýndarkólinesterasa (pseudocholinesterase) um 35% til 70% í blóðvökva. Virkni súkkínýlkólíns getur lengst um 5 til 15 mínútur.

Ekki má gefa thiotepa samtímis cýklófosfamíði ef bæði efnin eru notuð við sömu undirbúningsmeðferð. Gefa þarf TEPADINA þegar innrennsli með cýklófosfamíði er lokið.

Samhliða notkun thiotepa og annarra lyfja sem hafa mergbælandi áhrif eða eiturverkanir á merg (þ.e. cýklófosfamíð, melfalan, búsulfan, flúdarabín, treósúlfan) kann að auka hættuna á blóðfræðilegum aukaverkunum þar sem eiturverkanaeiginleikar þessara lyfja skarast.

Milliverkanir sem eiga við um öll frumuskemmandi lyf

Vegna aukinnar hættu á segareki ef um er að ræða illkynja sjúkdóma er algengt að gefa blóðþynnandi meðferð. Þar sem mikill munur er á sjúklingum hvað varðar blóðstorknun meðan á illkynja sjúkdómi stendur og þar sem milliverkanir kunna að koma fram milli segavarnarlyfja til inntöku og krabbameinslyfja er þörf á tíðara eftirliti með INR (International Normalised Ratio) ef ákveðið er að meðhöndla sjúkling með segavarnarlyfjum til inntöku.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaða/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur sem geta orðið þungaða verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þungunarpróf á að framkvæma áður en meðferð er hafin. Karlkyns sjúklingar skulu forðast að geta börn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun thiotepa á meðgöngu. Í forklinískum rannsóknum olli thiotepa, eins og flest alkýlerandi lyf, fósturlátum og vansköpun (sjá kafla 5.3). Þess vegna er ekki mælt með notkun thiotepa á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort thiotepa skilst út í brjóstamjólk. Vegna lyfjafræðilegra eiginleika og hugsanlegra eiturverkana á börn sem eru á brjósti/ungbörn er ráðið frá brjóstagjöf meðan á meðferð með thiotepa stendur.

Frjósemi

Eins og á við um flest alkýlerandi lyf kann thiotepa að skerða frjósemi karla og kvenna. Karlkyns sjúklingar skulu leita eftir varðveislu sæðis við lághita áður en meðferð er hafin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TEPADINA hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Líklegt er að tiltekna aukaverkanir af thiotepa, svo sem svimi, höfuðverkur og þokusýn gætu haft áhrif á slíkt.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Öryggi thiotepa var rannsakað með mati á aukaverkunum sem tilkynnt var um í birtum gögnum úr klínískum rannsóknum. Í þessum rannsóknum fengu alls 6.588 fullorðnir sjúklingar og 902 börn thiotepa sem undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Alvarlegar eiturverkanir, m.a. á blóð, lifur og öndun, voru álitnar eðlilegar afleiðingar undirbúningsmeðferðarinnar og ígræðsluferlisins. Meðal annars varð vart við sýkingar og hýsilssótt (GVHD) sem voru helsta orsök veikindatilvika og dauðsfalla þó tengslin væru ekki bein, einkum við ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í ýmsum undirbúningsmeðferðum, m.a. með thiotepa: sýkingar, frumnafæð, bráð og langvinn hýsilssótt (aGvHD og cGvHD), sjúkdómar í meltingarfærum, blæðingarblöðrubólga og slímubólga.

Innlyksuheilabólga

Tilfelli innlyksuheilabólgu hafa komið fram eftir meðferð með thiotepa hjá fullorðnum og börnum sem hafa gengið í gegnum margar fyrri krabbameinslyfjameðferðir, þar á meðal metótrexatmeðferð og geislameðferð. Sum tilvikin voru banvæn.

Tafla yfir aukaverkanir

Fullorðnir

Þær aukaverkanir sem talið var að tengdust í það minnsta hugsanlega undirbúningsmeðferð með thiotepa, sem tilkynnt var um hjá fullorðnum sjúklingum í fleiri en einu tilviki, koma fram hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Aukið næmi gegn sýkingum Sýklasótt		Heilkenni eiturlösts	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Afleidd æxlismyndun tengd meðferð		
Blóð og eitlar	Hvítkornafæð Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð ásamt hita Blóðleysi Blóðfrumnafæð Kyrningafæð			
Ónæmiskerfi	Bráð hýsilssótt Langvinn hýsilssótt	Ofnæmi		
Innkirtlar		Vanstarfsemi heiladinguls		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi Minnkuð matarlyst Blóðsykurshækkun			
Geðræn vandamál	Ringlun Breytingar á andlegu ástandi	Kviði	Óráð Taugaveiklun Ofskynjanir Órói	
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur Þokusýn Heilakvilli Krampi Náladoði	Slagæðagúlpur innan höfuðkúpu Utanstrýturöskun Vitsmunaröskun Heilablæðing		Innlyksuheilabólga
Augu	Tárubólga	Drer		
Eyru og vöfundarhús	Heyrnarskerðing Eiturverkanir á eyru Eyrnasuð			
Hjarta	Hjartsláttaróregla	Hraðsláttur Hjartabilun	Hjartavöðvakvilli Bólga í hjartavöðva	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Sogæðabjúgur Háprýstingur	Blæðing Segarek		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Lungnabólgu- heilkenni af óþekktum völdum Blóðnasir	Lungnabjúgur Hósti Lungnabólga	Súrefnisskortur	
Meltingarfæri	Ógleði Munnbólga Vélindisbólga Uppköst Niðurgangur Meltingarónot Kviðverkir Garnabólga Ristilbólga	Hægðatregða Rof í meltingarfærum Garnastífla	Magasár	
Lifur og gall	Bláæðasjúkdómur í lifur Lifrarstækkun Gula			
Húð og undirhúð	Útbrot Kláði Hárlos	Roði	Litarröskun Sóri ásamt roða	Alvarleg eiturviðbrögð í húð, þ.m.t. tilvik um Steven- Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos (e. toxic epidermal necrosis)
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkir Vöðvaverkir Liðverkir			
Nýru og þvaggfæri	Blæðingarblöðrubólga	Þvaglátatregða Þvagþurrð Nýrnabilun Blöðrubólga Blóðmiga		
Æxlunarfæri og brjóst	Geldsæði Tíðateppa Blæðing úr leggöngum	Einkenni tíðahvarfa Ófrjósemi hjá konum Ófrjósemi hjá karlmönnum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti Þróttleysi Kuldahrollur Almennur bjúgur Bólga á stungustað Verkir á stungustað Bólga í slímhúð	Fjöllíffærabilun Verkir		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning Aukning gallrauða í blóði Aukning transamínasa Aukning amýlasa í blóði	Aukning kreatíníns í blóði Aukning þvagefnis í blóði Aukning gamma-glútamýltransferasa Aukning alkalísks fosfatas í blóði Aukning aspartat amínótransferasa		

Börn

Þær aukaverkanir sem talið var að tengdust í það minnsta hugsanlega undirbúningsmeðferð með thiotepa, sem tilkynnt var um hjá börnum í fleiri en einu tilviki, koma fram hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Aukið næmi gegn sýkingum Sýklasótt	Purpuri ásamt blóðflagnafæð	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Afleidd æxlismyndun tengd meðferð	
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð ásamt hita Blóðleysi Blóðfrumnafæð Kyrningafæð		
Ónæmiskerfi	Bráð hýsilssótt Langvinn hýsilssótt		
Innkirtlar	Vanstarfsemi heiladinguls Kynkirtlavanseyting Vanstarfsemi skjaldkirtils		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi Blóðsykurshækkun		
Geðræn vandamál	Breytingar á andlegu ástandi	Geðröskun af völdum almenns læknisfræðilegs ástands	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur Heilakvilli Krampi Heilablæðing Minnisglöp Kraftminnkun	Óregluhreyfingar	Innlyksuheila- bólga
Eyru og völundarhús	Heyrnarskerðing		
Hjarta	Hjartastopp	Hjarta- og æðabilun Hjartabilun	
Æðar	Blæðing	Háþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Lungnabólga	Lungnabólgu- heilkenni af óþekktum völdum Lungnablæðing Lungnabjúgur Blóðnasir Súrefnisskortur Öndunarstopp	Lungna- háþrýstingur
Meltingarfæri	Ógleði Munnbólga Uppköst Niðurgangur Kviðverkir	Garnabólga Garnateppa	
Lifur og gall	Bláæðasjúkdómur í lifur	Lifrabilun	
Húð og undirhúð	Útbrot Roði Flögnun Litarröskun		Alvarleg eiturviðbrögð í húð, þ.m.t. tilvik um Steven- Johnson- heilkenni og húðþekjudrepslos (e. toxic epidermal necrolysis)
Stoðkerfi og stoðvefur	Vaxtarhefting		
Nýru og þvaghæri	Blöðruraskanir	Nýrnabilun Blæðingarblöðrubó lga	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti Bólga í slímhúð Verkir Fjöllíffærabilun		
Rannsóknaniðurstöður	Aukning gallrauða í blóði Aukning transamínasa Aukning kreatínins í blóði Aukning aspartat amínótransferasa Aukning alanín amínótransferasa	Aukning þvagefnis í blóði Afbrigðileg blóðsaltagildi í blóði Aukið hlutfall próþrombintíma	

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin reynsla er af ofskömmtnun thiotepa. Mikilvægustu aukaverkanirnar sem vænta má við ofskömmtnun eru mergeyðing og blóðfrumnafæð.

Ekkert þekkt móteitur er til gegn thiotepa.

Fylgjast þarf náið með blóðgildum og veita skal kröftuga stuðningsmeðferð samkvæmt lækisfræðilegri ábendingu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefnjandi lyf, alkýlerandi lyf, ATC-flokkur: L01AC01

Verkunarháttur

Thiotepa er fjölhæft frumuskemmandi lyf sem tengist köfnunarefnissinnepsgasi á efna- og eðlisfræðilegan hátt. Geislunarhermandi virkni thiotepa er talin koma til vegna losunar etýlenímín stoðeinda sem trufla bindingu erfðaefnis, eins og gerist við geislameðferð, t.d. með alkýleringu gúaníns í enda N-7 og með því að brjóta hlekkinn á milli púrín grunnsins og sykurs og losa alkýlerað gúanín.

Verkun og öryggi

Undirbúningsmeðferð á að draga úr frumufjölda og helst að uppræta sjúkdóminn. Sú eiturverkun thiotepa sem takmarkar skammta er mergeyðing og því má auka skammta þó nokkuð við ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna með innrennsli. Þegar um er að ræða ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna þarf að veita nægilega ónæmisbælingu og mergeyðingu til að koma í veg fyrir að hýsillinn hafni ígræðslunni. Þar sem thiotepa hefur mikla mergeyðandi eiginleika stuðlar það að ónæmisbælingu og mergeyðingu hjá viðtakanda og eykur þar með líkur á að ígræðslan takist, þetta bætir upp fyrir áhrif græðlings gegn hvítblæði í tengslum við hýsilssótt. Þar sem thiotepa er alkýlerandi lyf veldur það mikilli hömlun á vexti æxlisfrumna *in vitro* og minnstu hugsanlegu aukningu lyfjastyrks. Þar sem það er laust við eiturverkanir utan beinmergs þrátt fyrir að skammtar séu hækkaðir svo mikið að þeir hafi eiturverkanir á merg hefur thiotepa verið notað samhliða öðrum krabbameinslyfjum fyrir ígræðslu samgena og ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna á síðustu áratugum.

Hér á eftir fara niðurstöður úr birtum klínískum rannsóknum sem sýna fram á verkun thiotepa:

Ígræðsla samgena blóðmyndandi stofnfrumna

Blóðsjúkdómar

Rótun: Komið hefur í ljós að undirbúningsmeðferðir með thiotepa hafa mergeyðandi áhrif.

Lifun án sjúkdóms: Skráð hefur verið að lifun eftir fimm ár sé áætluð 43%, sem staðfestir að undirbúningsmeðferðir með thiotepa í kjölfar ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla sjúklinga með blóðsjúkdóma.

Bakslag: í öllum undirbúningsmeðferðum með thiotepa var tilkynnt tíðni bakslags eftir meira en 1 ár 60% eða lægri, sem læknar töldu vera þröskuldinn sem bar merki um verkun. Í sumum undirbúningsmeðferðum sem metnar voru var einnig sýnt fram á lægri tíðni bakslags en 60% eftir 5 ár.

Heildarlifun (OS): Heildarlifun var á bilinu 29% til 87% með eftirfylgni á bilinu 22 til 63 mánuðir.

Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM) og Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM): Tilkynnt dauðsföll tengd meðferðinni voru á bilinu 2,5% til 29%. Dauðsföll tengd ígræðslu voru á bilinu 0% til 21% eftir 1 ár,

sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir fullorðna sjúklinga með blóðsjúkdóma.

Krabbameinsæxli

Rótun: Komið hefur í ljós að undirbúningsmeðferð með thiotepa hefur mergeyðandi áhrif.

Lifun án sjúkdóms: Þau hundraðshlutföll sem tilkynnt var um með meira en 1 árs eftirfylgni staðfesta að undirbúningsmeðferðir með thiotepa í kjölfar ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla sjúklinga með krabbameinsæxli.

Bakslag: Í öllum undirbúningsmeðferðum með thiotepa var tilkynnt tíðni bakslags eftir meira en 1 ár lægri en 60%, sem lækna töldu vera þröskuldinn sem bar merki um verkun. Í sumum tilfellum var tilkynnt um tíðni bakslags sem nam 35% eftir 5 ár og 45% eftir 6 ár.

Heildarlifun: Heildarlifun var á bilinu 30% til 87% með eftirfylgni á bilinu 11,7 til 87 mánuðir.

Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM) og Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM): Tilkynnt dauðsföll tengd meðferðinni voru á bilinu 0% til 2%. Dauðsföll tengd ígræðslu voru á bilinu 0% til 7,4%, sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir fullorðna sjúklinga með krabbameinsæxli.

Ígræðsla ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Blóðsjúkdómar

Rótun (engraftment): rótun tókst (92%-100%) í öllum undirbúningsmeðferðum sem tilkynnt var um og var talin fara fram á tilætluðum tíma. Því má segja að undirbúningsmeðferðir með thiotepa hafi mergeyðandi áhrif.

GvHD (hýsilssótt): birtar upplýsingar um undirbúningsmeðferðir sýndu lágt nýgengi bráðrar hýsilssóttar af stigi III-IV (frá 4% til 24%).

Lifun án sjúkdóms: Þau hundraðshlutföll sem tilkynnt var um með meira en 1 árs eftirfylgni og allt að 5 ára staðfesta að undirbúningsmeðferðir með thiotepa eftir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla sjúklinga með blóðsjúkdóma.

Bakslag: Í öllum undirbúningsmeðferðum með thiotepa reyndist tilkynnt tíðni bakslags eftir meira en 1 ár vera lægri en 40% (sem lækarnir töldu vera þröskuldinn til að sanna verkun). Í sumum tilvikum var tíðni bakslags lægri en 40% eftir 5 ár og eftir 10 ár.

Heildarlifun (OS): Heildarlifun var á bilinu 31% til 81% með eftirfylgni á bilinu 7,3 til 120 mánuðir.

Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM) og Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM): Tilkynnt hefur verið um lága tíðni, sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir fullorðna sjúklinga með blóðsjúkdóma.

Börn

Ígræðsla samgena blóðmyndandi stofnfrumna

Krabbameinsæxli

Rótun: Tókst í öllum undirbúningsmeðferðum sem tilkynnt var um með thiotepa.

Lifun án sjúkdóms (DFS): Lifun án sjúkdóms með 36 til 57 mánaða eftirfylgni var á bilinu 46% til 70% í þeim rannsóknum sem hafa birst. Þar sem allir sjúklingar voru meðhöndlaðir við krabbameinsæxlum sem höfðu í för með sér mikla áhættu staðfestir lifun án sjúkdóms að undirbúningsmeðferðir með thiotepa eftir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla börn með krabbameinsæxli.

Bakslag: Í öllum undirbúningsmeðferðum sem tilkynnt var um með thiotepa reyndist tíðni bakslags eftir 12 til 57 mánuði vera á bilinu 33% til 57%. Þar sem allir sjúklingarnir höfðu orðið fyrir endurkomu sjúkdóms eða voru með krabbameinsæxli með slæmar horfur styðja þessi hlutföll verkun undirbúningsmeðferðar með thiotepa.

Heildarlifun (OS): Heildarlifun var á bilinu 17% til 84% með eftirfylgni á bilinu 12,3 til 99,6 mánuðir.

Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM) and Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM): Tilkynnt tíðni dauðsfalla tengdum meðferðinni var á bilinu 0% til 26,7%. Dauðsföll tengd ígræðslu voru á bilinu 0% til 18%, sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir börn með krabbameinsæxli.

Ígræðsla ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Blóðsjúkdómar

Rótun: Tókst í öllum undirbúningsmeðferðum með thiotepa, með árangri sem nam 96% - 100% tilvika. Blóðfræðilegur bati næst á tilsettum tíma.

Lifun án sjúkdóms (DFS): lifun var 40% - 75% með meira en 1 árs eftirfylgni. Niðurstöður varðandi lifun án sjúkdóms staðfesta að undirbúningsmeðferðir með thiotepa eftir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla börn með blóðsjúkdóma.

Bakslag: Í öllum undirbúningsmeðferðum sem tilkynnt var um með thiotepa reyndist tíðni bakslags vera á bilinu 15% - 44%. Þessar upplýsingar styðja verkun undirbúningsmeðferða með thiotepa hvað varðar alla blóðsjúkdóma.

Heildarlifun (OS): Heildarlifun var á bilinu 50% til 100% með eftirfylgni á bilinu 9,4 til 121 mánuðir.

Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM) og Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM): Tilkynnt tíðni dauðsfalla tengdum meðferðinni var á bilinu 0% til 2,5%. Dauðsföll tengd ígræðslu voru á bilinu 0% til 30%, sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir börn með blóðsjúkdóma.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Thiotepa frásogast á óáreiðanlegan hátt frá meltingarvegi: Vegna sýruóstöðugleika er ekki hægt að gefa thiotepa í inntöku.

Dreifing

Thiotepa er mjög fitusækið efni. Í kjölfar lyfjagjafar í bláæð samræmist þéttni virka efnisins í blóðvökva tveggja hólfa líkani með hröðum dreifingarfasa. Dreifingarrúmmál thiotepa er stórt og hefur reynst vera á bilinu 40,8 l/m² til 75 l/m² sem gefur til kynna dreifingu heildar líkamsvökva. Sýndardreifingarrúmmál thiotepa virðist ekki vera skammtaháð. Sá hluti sem er óbundinn próteinum í blóðvökva er 70-90%; tilkynnt hefur verið um óverulega bindingu thiotepa við gammaglóbulín og minni háttar albúmínbindingu (10-30%).

Í kjölfar gjafar í bláæð er útsetning fyrir lyfinu í heila- og mænuvökva nánast sú sama og í blóðvökva; Meðal AUC hlutfall í heila- og mænuvökva miðað við blóðvökva hvað varðar thiotepa er 0,93.

Styrkur TEPA, fyrsta virka umbrotsefnis thiotepa sem tilkynnt var um, í heila- og mænuvökva og blóðvökva er meiri en styrkur móðurefnisins.

Umbrot

Thiotepa gengst undir hröð og veruleg umbrot í lifur og greina mátti umbrotsefnin í þvagi innan 1 klst. eftir innrennsli. Umbrotsefnin eru virk alkýlerandi efni en ekki er enn skýrt hvert er hlutverk þeirra í virkni thiotepa gegn æxlum. Thiotepa er hreinsað af brennisteini með oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 samsætuensímanna CYP2B og CYP3A og verður að helsta virka umbrotsefninu TEPA (þríetýlenfosfóramíð). Heildarútskilnaður thiotepa og þekktra umbrotsefna þess samsvarar 54-100% heildar alkýlerandi virkni sem gefur til kynna að önnur alkýlerandi umbrotsefni séu til staðar. Þegar GSH samtengingar ummyndast í N-asetýlcystein samtengingar myndast GSH, cysteinýlglyksín og cystein samtengingar. Þessi umbrotsefni koma ekki fram í þvagi og ef þau myndast skiljast þau líklega út með galli eða sem millistigs umbrotsefni sem ummyndast hratt í thiotepa-merkaptúrat.

Brotthvarf

Heildar úthreinsun thiotepa var á bilinu 11,4 til 23,2 l/klst./m². Helmingunartími brotthvarfs var 1,5 til 4,1 klst. Þekktu umbrotsefnin TEPA, mónóklórótepa og thiotepa-merkaptúrat skiljast öll út með þvagi. Þvagútskilnaði thiotepa og TEPA lýkur nánast alveg eftir 6 klst. og 8 klst., í sömu röð. Thiotepa og umbrotsefni þess skiluðu sér í þvagi sem 0,5% óbreytt lyf og mónóklórótepa og sem 11% TEPA og thiotepa- merkaptúrat.

Línulegt/ólínulegt samband

Engin greinileg merki eru um mettun úthreinsunarþátta eftir umbrot við háa skammta af thiotepa.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahlvörf stórra skammta af thiotepa hjá börnum á aldrinum 2 til 12 ára virtust ekki ólík því sem tilkynnt var um hjá börnum sem fengu 75 mg/m² eða fullorðnum sem fengu svipaða skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á brotthvarf thiotepa hafa ekki verið metin.

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á umbrot og brotthvarf thiotepa hafa ekki verið metin.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar hefðbundnar rannsóknir voru framkvæmdar hvað varðar bráðar eiturverkanir og eiturverkanir eftir endurtekna skammta.

Thiotepa reyndist valda eiturverkunum á erfðaeefni, *in vitro* og *in vivo*, og hafði krabbameinsvaldandi áhrif á mýs og rottur.

Thiotepa reyndist skerða frjósemi, trufla sæðismyndum hjá karlkyns músum og skerða starfsemi eggjastokka hjá kvenkyns músum. Það hafði vanskapandi áhrif hjá músum og rottum og leiddi til fósturláts hjá kaninum. Þessi áhrif komu fram við skammta sem voru lægri en hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin.

6.2 Ósamrýmanleiki

TEPADINA er óstöðugt í súru umhverfi.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

TEPADINA 15 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Órofið hettuglas

30 mánuðir.

TEPADINA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Órofið hettuglas

3 ár.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 80 klst. þegar lyfið var geymt við 2°C-8°C.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir þynningu í allt að 48 klst. þegar lyfið var geymt við 2°C-8°C og í allt að 6 klst. þegar lyfið var geymt við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust eftir þynningu. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími meðan á notkun stendur og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki meiri en ofangreind skilyrði ef þynning hefur farið fram undir eftirliti og við gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofið hettuglas

Geymið og flytjið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Eftir blöndun og þynningu

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

TEPADINA 15 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af gerð I með gúmmítappa (klórbútýl) sem inniheldur 15 mg af thiotepa.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

TEPADINA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af gerð I með gúmmítappa (bútýl eða klórbútýl) sem inniheldur 100 mg af thiotepa.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur TEPADINA

Íhuga þarf viðeigandi ferli varðandi rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja. Öll yfirfærsla efnisins á að fara fram samkvæmt ströngum verklagsreglum um smitgát, helst í öryggisskáp með lóðréttu loftstreymi (laminar flow).

Eins og á við um önnur frumuskemmandi efni skal gæta varúðar þegar TEPADINA lausnir eru meðhöndlaðar og undirbúnar til að koma í veg fyrir að þær komist í snertingu við húð eða slímhúð fyrir slysi. Staðbundin viðbrögð kunna að koma fram við útsetningu fyrir thiotepa fyrir slysi. Mælt er með notkun hlífðarhanska við undirbúning innrennslislausnar. Ef thiotepa kemst í snertingu við húð fyrir slysi skal þvo svæðið tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Ef thiotepa kemst í snertingu við slímhúð fyrir slysi skal skola svæðið tafarlaust og vandlega með vatni.

Blöndun TEPADINA 15 mg

TEPADINA þarf að blanda með 1,5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.

Notið sprautu með nál til að draga upp 1,5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með smitgát.

Sprautið innihaldi sprautunnar í hettuglasið gegnum gúmmítappann.

Fjarlægjið sprautuna og nálina og blandið með handafli með því að hvolfa endurtekið glasinu.

Aðeins má nota, litlausar lausnir sem eru lausar við agnir. Lausnirnar geta stundum virst ópallýsandi að lokinni blöndun, þannig lausnir eru þó enn nothæfar.

Blöndun TEPADINA 100 mg

TEPADINA þarf að blanda við 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.

Notið sprautu með nál til að draga upp 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með smitgát.

Sprautið innihaldi sprautunnar í hettuglasið gegnum gúmmítappann.

Fjarlægjið sprautuna og nálina og blandið með handafli með því að hvolfa endurtekið glasinu.

Aðeins má nota litlausar lausnir sem eru lausar við agnir. Lausnirnar geta stundum virst ópallýsandi að lokinni blöndun, þannig lausnir eru þó enn nothæfar.

Frekari þynning í innrennslispokanum

Blandaða lausnin er undirþrýstin og þynna þarf hana frekar fyrir lyfjagjöf með 500 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar (1.000 ml ef skammturinn er stærri en 500 mg) eða með því að nota hæfilegt magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) til að lokastyrkur TEPADINA verði á bilinu 0,5 til 1 mg/ml.

Lyfjagjöf

Skoða skal TEPADINA innrennslislausnina með tilliti til agna fyrir lyfjagjöf. Fleygja skal lausnum með botnfalli.

Fyrir og eftir hvert innrennsli skal skola inniliggjandi æðalegginn (indwelling catheter line) með u.þ.b. 5 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf. Innrennslislausnin skal gefin sjúklingum með innrennslissetti með 0,2 µm slöngusíu (in line filter). Síun hefur ekki áhrif á styrk lausnarinnar.

Förgun

TEPADINA er aðeins einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/001
EU/1/10/622/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. mars 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

TEPADINA 200 mg innrennslistofn og leysir, lausn.

TEPADINA 400 mg innrennslistofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

TEPADINA 200 mg innrennslistofn og leysir, lausn.

Einn poki inniheldur 200 mg af thiotepa.

Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa.

Hjálparefni með þekkta verkun

Eftir blöndun inniheldur hver poki 709 mg (30,8 mmól) natríums.

TEPADINA 400 mg innrennslistofn og leysir, lausn.

Einn poki inniheldur 400 mg af thiotepa.

Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa.

Hjálparefni með þekkta verkun

Eftir blöndun inniheldur hver poki 1.418 mg (61,6 mmól) natríums.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslistofn og leysir, lausn.

Duft: hvítt duft

Leysir: tær lausn algerlega laus við sýnilegar agnir, pH 4,5-7,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TEPADINA er ætlað, samhliða öðrum krabbameinslyfjum:

- með eða án heilgeislunar (TBI), sem undirbúningsmeðferð (conditioning treatment) fyrir ígræðslu ósamgena eða samgena blóðmyndandi stofnfrumna (HPCT), þegar um er að ræða blóðsjúkdóma hjá fullorðnum og börnum;
- þegar háskammta krabbameinslyfjameðferð með stuðningi ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna er viðeigandi til meðferðar við krabbameinsæxlum (solid tumours) hjá fullorðnum og börnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf með TEPADINA þarf að fara fram undir umsjón læknis sem hefur reynslu af undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Skammtar

TEPADINA er gefið sjúklingum með blóðsjúkdóma eða krabbameinsæxli í mismunandi skömmtum fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna, samhliða öðrum krabbameinslyfjum.

Skömmtun TEPADINA fer eftir gerð ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (samgena eða ósamgena) og sjúkdómi, bæði hjá fullorðnum og börnum.

Fullorðnir

SAMGENA ÍGRÆÐSLA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga í röð fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga í röð fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 2 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

BRJÓSTAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 3 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KRABBAMEIN Í EGGJASTOKKUM

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 500 mg/m² (13,51 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KÍMFRUMUÆXLI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða eitlaæxli er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 185 mg/m² (5 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI (thalassemia)

Ráðlagður skammtur er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Börn

ÍGRÆÐSLA SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI (thalassemia)

Ráðlagður skammtur er á bilinu 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna án þess að fara fram

úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÓVIÐRÁÐANLEG BLÓÐFRUMNAFÆÐ

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfellt fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ERFÐASJÚKDÓMAR

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfellt fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

SIGÐFRUMNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem thiotepa og umbrotsefni þess skiljast aðeins að litlu leyti út í þvagi er ekki mælt með skammtabreytingum hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi alvarlega vanstarfsemi nýrna. Hins vegar skal gæta varúðar (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Thiotepa hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Þar sem thiotepa umbrotnar að mestu leyti í lifur skal gæta varúðar við notkun thiotepa hjá sjúklingum sem þegar eru með skerta lifrastarfsemi, einkum ef um er að ræða alvarlega skerta lifrastarfsemi. Ekki er mælt með skammtabreytingum ef lifrarpróf breytast tímabundið (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Lyfjagjöf thiotepa hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum. Í klínískum rannsóknum fékk sá hluti sjúklinga sem var eldri en 65 ára hins vegar sama heildarskammt og aðrir sjúklingar. Ekki var talin þörf á skammtaaðlögun.

Lyfjagjöf

TEPADINA er aðeins ætlað til notkunar í bláæð. Heilbrigðisstarfsmaður með viðeigandi hæfni skal gefa TEPADINA sem 2-4 klst. innrennsli í bláæð um miðlægan æðalegg.

Aðeins skal fjarlægja pokann úr álumbúðunum rétt fyrir notkun.

TEPADINA 200 mg

Ef þörf er á skal aðlaga skammta af TEPADINA eins og við á í hverju sinni. Ef reiknaður nauðsynlegur skammtur er stærri en 200 mg en lægri en margfeldi þar af skal taka þau milligrömm sem upp á vantar úr TEPADINA hettuglösum og gefa í op (port) sem ætlað er fyrir TEPADINA 200 mg.

Ef reiknaður nauðsynlegur skammtur er lægri en 200 mg skal fjarlægja þau milligrömm sem eru umfram úr fullbúnu 1 mg/ml lausninni eða stilla innrennslisdælu á þann fjölda ml sem gefa á af lyfinu. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

TEPADINA 400 mg

Ef þörf er á skal aðlaga skammta af TEPADINA eins og við á í hverju sinni. Ef reiknaður nauðsynlegur skammtur er stærri en 400 mg en lægri en margfeldi þar af skal taka þau milligrömm sem upp á vantar úr TEPADINA hettuglösum og gefa í op (port) sem ætlað er fyrir TEPADINA 400 mg.

Ef reiknaður nauðsynlegur skammtur er lægri en 400 mg skal fjarlægja þau milligrömm sem eru umfram úr fullbúnu 1 mg/ml lausninni eða stilla innrennslisdælu á þann fjölda ml sem gefa á af lyfinu. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Útsetning fyrir thiotepa fyrir slysi getur valdið staðbundnum viðbrögðum. Því er mælt með notkun hlífðarhanska við undirbúning innrennslislausnar. Ef thiotepa lausn kemst í snertingu við húð fyrir slysi skal þvo svæðið tafarlaust og vandlega með sæpu og vatni. Ef thiotepa kemst í snertingu við slímhúð fyrir slysi skal skola svæðið tafarlaust og vandlega með vatni (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu.

Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Samhliða notkun með bóluefni gegn gulusótt og bóluefni með lifandi veirum og bakteríum (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Afleiðing meðferðar með thiotepa, samkvæmt ráðlögðum skömmtum og áætlun, er mikil mergbæling sem kemur fram hjá öllum sjúklingum. Vart kann að verða við alvarlega kyrningafæð, blóðflagnafæð eða blóðleysi eða fleira en eitt af þessu í einu. Fylgjast skal reglulega með heildarblóðhag, þ.m.t. deilitalningu hvítra blóðkorna og blóðflagnafjölda, meðan á meðferð stendur og þar til bata er náð. Nota skal stuðningsmeðferð fyrir blóðflögur og rauð blóðkorn auk vaxtarþátta eins og kyrningavaxtarþátt (G-CSF), samkvæmt lækisfræðilegri ábendingu. Mælt er með daglegri talningu hvítra blóðkorna og blóðflagna meðan á meðferð með thiotepa stendur og eftir ígræðslu, í minnst 30 daga.

Íhuga skal notkun sýkingalyfja (bakteríulyf, sveppa- og veirulyf) sem forvörn eða til meðferðar á sýkingum meðan á dauftykningafæð stendur.

Thiotepa hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem thiotepa umbrotnar að mestu leyti í lifur skal gæta varúðar við notkun thiotepa hjá sjúklingum sem þegar eru með skerta lifrarstarfsemi, einkum ef um er að ræða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Þegar slíkir sjúklingar eru meðhöndlaðir er mælt með reglulegu eftirliti með transamínösum, alkalískum fosfatasa og gallrauða í sermi í kjölfar ígræðslu, til þess að greina fljótt eiturvekanir á lifur.

Sjúklingar sem þegar hafa fengið geislameðferð, þrjár eða fleiri lotur af krabbameinslyfjameðferð eða stofnfrumuígræðslu kunna að vera í aukinni hættu á bláædateppusjúkdóm í lifur (sjá kafla 4.8).

Sýna skal aðgát hvað varðar sjúklinga með sögu um hjartasjúkdóma og hafa skal reglulegt eftirlit með starfsemi hjartans hjá sjúklingum sem fá thiotepa.

Sýna skal aðgát hvað varðar sjúklinga með sögu um nýrnasjúkdóma og hafa skal reglulegt eftirlit með starfsemi nýrna meðan á meðferð með thiotepa stendur.

Thiotepa kann að örva eiturvekanir á lungu sem kunna að auka áhrif annarra frumuskemmandi lyfja (búsúlfans, flúdarabíns og cýklófosfamíðs) (sjá kafla 4.8).

Fyrri geislameðferð á heila eða höfuðkúpu og mænu kann að stuðla að alvarlegum eiturvekunum (t.d. heilakvilla).

Útskýra þarf fyrir sjúklingnum aukna hættu á afleiddri æxlismyndun með thiotepa, sem er þekktur krabbameinsvaldur hjá mönnum.

Ekki er mælt með samhliða notkun með veikluðum lifandi bóluefnum (nema bóluefnum gegn gulusótt), fenýtóíni og fosfenýtóíni (sjá kafla 4.5).

Thiotepa má ekki gefa samtímis cýklófosfamíði þegar bæði lyfin eru hluti sömu undirbúningsmeðferðar. Gefa skal TEPADINA eftir að innrennsli með cýklófosfamíði er lokið (sjá kafla 4.5).

Við samhliða meðferð með thiotepa og CYP2B6 eða CYP3A4 hemlum skal hafa sérstakt klínískt eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.5).

Eins og á við um flest alkýlerandi lyf kann thiotepa að skerða frjósemi karla eða kvenna. Karlkyns sjúklingar ættu að biðja um frystingu sæðis fyrir meðferð og skulu forðast að geta börn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

TEPADINA 400 mg inniheldur 1.418 mg (61,6 mmól) af natríum í hverjum poka sem jafngildir 70,9% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðinn skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

TEPADINA 200 mg inniheldur 709 mg (30,8 mmól) af natríum í hverjum poka sem jafngildir 35,5% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðinn skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sértækar milliverkanir með thiotepa

Ekki má gefa bóluefni sem innihalda lifandi veirur og sýkla ef sjúklingur fær ónæmisbælandi krabbameinslyfjameðferð og lágmark þrír mánuðir skulu líða frá því að meðferð hætt og fram að bólusetningu.

Thiotepa virðist umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6 og CYP3A4. Samhliða lyfjagjöf með CYP2B6 (t.d. klópidrógeli og tíklópidíni) eða CYP3A4 hemlum (t.d. azól sveppalyfjum, makrólíðum eins og erythromycíni, clarithromycíni, telithromycíni og próteasahemlum) kann að auka styrk thiotepa í blóðvökva og hugsanlega draga úr styrk virka umbrotsefnisins TEPA. Samhliða lyfjagjöf með virkjum cýtókróms P450 (svo sem rifampicíni, karbamazepíni, fenóbarbítali) kann að auka umbrot thiotepa og leiða þar með til aukins styrks virka umbrotsefnisins í blóðvökva. Því skal viðhafa klínískt eftirlit á sjúklingum meðan á samhliða notkun thiotepa og þessara lyfja stendur.

Thiotepa er veikur hemill CYP2B6 og kann því hugsanlega að auka blóðvökvastyrk efna sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6, svo sem ifosfamíðs, tamoxífens, búprópíons, efavírenz og cýklófosfamíðs. CYP2B6 hvatar umbrotaummyndun cýklófosfamíðs í virkt form þess, 4-hýdroxýcýklófosfamíð (4-OHCP), samhliða lyfjagjöf thiotepa kann því að draga úr styrk hins virka 4-OHCP. Því skal framkvæma klínískt eftirlit meðan á samhliða notkun thiotepa og þessara lyfja stendur.

Frábendingar hvað varðar samtímis notkun

Bóluefni gegn gulusótt: hætta á lífshættulegum almennum sjúkdómi af völdum bóluefnis.

Auk þess má ekki gefa bóluefni sem innihalda lifandi veirur og bakteríur ef sjúklingur fær ónæmisbælandi krabbameinslyfjameðferð og lágmark þrír mánuðir skulu líða frá því að meðferð hætt og fram að bólusetningu.

Samhliða meðferð sem ekki er mælt með

Lifandi veiklað bóluefni (nema gulusótt): hætta á almennum og jafnvel lífshættulegum sjúkdómi. Þessi hætta er aukin hjá einstaklingum sem eru þegar með bælt ónæmiskerfi vegna undirliggjandi sjúkdóms.

Nota skal deytt veirubóluefni í staðinn þegar hægt er (lömunarveiki).

Fenýtóin: Hætta á versnun krampa vegna minnkaðs frásogs fenýtóins í meltingarfærum af völdum frumuskemmandi lyfs eða hætta á auknum eiturverkunum eða minnkaðri virkni frumuskemmandi lyfs vegna aukinna umbrota í lifur fyrir tilstilli fenýtóins.

Samhliða meðferð sem taka þarf tillit til

Cýklósporín, takrólímus: veruleg ónæmisbæling ásamt hættu á fjölgun eitlafrumna (lymphoproliferation).

Alkýlerandi krabbameinslyf, svo sem thiotepa, hamla sýndarkólinesterasa (pseudocholinesterase) um 35% til 70% í blóðvökva. Virkni súkkínýlkólíns getur lengst um 5 til 15 mínútur.

Ekki má gefa thiotepa samtímis cýklófosfamíði ef bæði efnin eru notuð við sömu undirbúningsmeðferð. Gefa þarf TEPADINA þegar innrennsli með cýklófosfamíði er lokið.

Samhliða notkun thiotepa og annarra lyfja sem hafa mergbælandi áhrif eða eiturverkanir á merg (þ.e. cýklófosfamíð, melfalan, búsulfan, flúdarabín, treósúlfan) kann að auka hættuna á blóðfræðilegum aukaverkunum þar sem eiturverkanaeiginleikar þessara lyfja skarast.

Milliverkanir sem eiga við um öll frumuskemmandi lyf

Vegna aukinnar hættu á segareki ef um er að ræða illkynja sjúkdóma er algengt að gefa blóðþynnandi meðferð. Þar sem mikill munur er á sjúklingum hvað varðar blóðstorknun meðan á illkynja sjúkdómi stendur og þar sem milliverkanir kunna að koma fram milli segavarnarlyfja til inntöku og krabbameinslyfja er þörf á tíðara eftirliti með INR (International Normalised Ratio) ef ákveðið er að meðhöndla sjúkling með segavarnarlyfjum til inntöku.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaða/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur sem geta orðið þungaða verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þungunarpróf á að framkvæma áður en meðferð er hafin.

Karlkyns sjúklingar skulu forðast að geta börn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun thiotepa á meðgöngu. Í forkínískum rannsóknum olli thiotepa, eins og flest alkýlerandi lyf, fósturlátum og vansköpun (sjá kafla 5.3). Þess vegna er ekki mælt með notkun thiotepa á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort thiotepa skilst út í brjóstamjólk. Vegna lyfjafræðilegra eiginleika og hugsanlegra eiturverkana á börn sem eru á brjósti/ungbörn er ráðið frá brjóstagjöf meðan á meðferð með thiotepa stendur.

Frjósemi

Eins og á við um flest alkýlerandi lyf kann thiotepa að skerða frjósemi karla og kvenna. Karlkyns sjúklingar skulu leita eftir varðveislu sæðis við lághita áður en meðferð er hafin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TEPADINA hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Líklegt er að tiltekna aukaverkanir af thiotepa, svo sem svimi, höfuðverkur og þokusýn gætu haft áhrif á slíkt.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Öryggi thiotepa var rannsakað með mati á aukaverkunum sem tilkynnt var um í birtum gögnum úr klíniskum rannsóknum. Í þessum rannsóknum fengu alls 6.588 fullorðnir sjúklingar og 902 börn thiotepa sem undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Alvarlegar eiturveirar, m.a. á blóð, lifur og öndun, voru álitnar eðlilegar afleiðingar undirbúningsmeðferðarinnar og ígræðsluferlisins. Meðal annars varð vart við sýkingar og hýsilssótt (GVHD) sem voru helsta orsök veikindatilvika og dauðsfalla þó tengslin væru ekki bein, einkum við ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í ýmsum undirbúningsmeðferðum, m.a. með thiotepa: sýkingar, frumnafæð, bráð og langvinn hýsilssótt (aGvHD og cGvHD), sjúkdómar í meltingarfærum, blæðingarblöðrubólga og slímubólga.

Innlyksuheilabólga

Tilfelli innlyksuheilabólgu hafa komið fram eftir meðferð með thiotepa hjá fullorðnum og börnum sem hafa gengið í gegnum margar fyrri krabbameinslyfjameðferðir, þar á meðal metótrexatmeðferð og geislameðferð. Sum tilvikin voru banvæn.

Tafla yfir aukaverkanir

Fullorðnir

Þær aukaverkanir sem talið var að tengdust í það minnsta hugsanlega undirbúningsmeðferð með thiotepa, sem tilkynnt var um hjá fullorðnum sjúklingum í fleiri en einu tilviki, koma fram hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Aukið næmi gegn sýkingum Sýklasótt		Heilkenni eiturlösts	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Afleidd æxlismyndun tengd meðferð		
Blóð og eitlar	Hvítkornafæð Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð ásamt hita Blóðleysi Blóðfrumnafæð Kyrningafæð			
Ónæmiskerfi	Bráð hýsilssótt Langvinn hýsilssótt	Ofnæmi		
Innkirtlar		Vanstarfsemi heiladinguls		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi Minnkuð matarlyst Blóðsykurshækkun			
Geðræn vandamál	Ringlun Breytingar á andlegu ástandi	Kvíði	Óráð Taugaveiklun Ofskynjanir	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
			Órói	
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur Þokusýn Heilakvilli Krampi Náladofi	Slagæðagúlpur innan höfuðkúpu Utanstrýturöskun Vitsmunaröskun Heilablæðing		Innlyksuheila- bólga
Augu	Tárubólga	Drer		
Eyru og völundarhús	Heyrnarskerðing Eiturverkanir á eyru Eyrnasuð			
Hjarta	Hjartsláttaróregla	Hraðsláttur Hjartabilun	Hjartavöðvakvilli Bólga í hjartavöðva	
Æðar	Sogæðabjúgur Háprýstingur	Blæðing Segarek		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Lungnabólgu- heilkenni af óþekktum völdum Blóðnasir	Lungnabjúgur Hósti Lungnabólga	Súrefnisskortur	
Meltingarfæri	Ógleði Munnbólga Vélindisbólga Uppköst Niðurgangur Meltingarónot Kviðverkir Garnabólga Ristilbólga	Hægðatregða Rof í meltingarfærum Garnastífla	Magasár	
Lifur og gall	Bláæðasjúkdómur í lifur Lifrarstækkun Gula			
Húð og undirhúð	Útbrot Kládi Hárlos	Roði	Litarröskun Sóri ásamt roða	Alvarleg eiturviðbrögð í húð, þ.m.t. tilvik um Steven- Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos (e. toxic epidermal necrosis)
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkir Vöðvaverkir Liðverkir			
Nýru og þvagfæri	Blæðingarblöðrub ólga	Þvaglátatregða Þvagþurrð Nýrnabilun Blöðrubólga Blóðmiga		
Æxlunarfæri og brjóst	Geldsæði Tíðateppa	Einkenni tíðahvarfa		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
	Blæðing úr leggöngum	Ófrjósemi hjá konum Ófrjósemi hjá karlmönnum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti Þróttleysi Kuldahrollur Almennur bjúgur Bólga á stungustað Verkir á stungustað Bólga í slímhúð	Fjöllíffærabilun Verkir		
Rannsóknaniðurst öður	Þyngdaraukning Aukning gallrauða í blóði Aukning transamínasa Aukning amýlasa í blóði	Aukning kreatínins í blóði Aukning þvagefnis í blóði Aukning gamma-glútamýltransferasa Aukning alkalísks fosfatasa í blóði Aukning aspartat amínótransferasa		

Börn

Þær aukaverkanir sem talið var að tengdust í það minnsta hugsanlega undirbúningsmeðferð með thiotepa, sem tilkynnt var um hjá börnum í fleiri en einu tilviki, koma fram hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Aukið næmi gegn sýkingum Sýklasótt	Purpuri ásamt blóðflagnafæð	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Afleidd æxlismyndun tengd meðferð	
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð ásamt hita Blóðleysi Blóðfrumnafæð Kyrningafæð		
Ónæmiskerfi	Bráð hýsilssótt Langvinn hýsilssótt		
Innkirtlar	Vanstarfsemi heiladinguls Kynkirtlavanseyting Vanstarfsemi skjaldkirtils		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Lystarleysi Blóðsykurshækkun		
Geðræn vandamál	Breytingar á andlegu ástandi	Geðröskun af völdum almenns læknisfræðilegs ástands	
Taugakerfi	Höfuðverkur Heilakvilli Krampi Heilablæðing Minnisglöp Kraftminnkun	Óregluhreyfingar	Innlyksuheila-bólga
Eyru og völundarhús	Heyrnarskerðing		
Hjarta	Hjartastopp	Hjarta- og æðabilun Hjartabilun	
Æðar	Blæðing	Háprýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Lungnabólga	Lungnabólgu-heilkenni af óþekktum völdum Lungnablæðing Lungnabjúgur Blóðnasir Súrefnisskortur Öndunarstopp	Lungna-háprýstingur
Meltingarfæri	Ógleði Munnbólga Uppköst Niðurgangur Kviðverkir	Garnabólga Garnateppa	
Lifur og gall	Bláæðasjúkdómur í lifur	Lifrabilun	
Húð og undirhúð	Útbrot Roði Flögnun Litarröskun		Alvarleg eiturviðbrögð í húð, þ.m.t. tilvik um Steven-Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos (e. toxic epidermal necrolysis)
Stoðkerfi og stoðvefur	Vaxtarhefting		
Nýru og þvágfæri	Blöðruraskanir	Nýrnabilun Blæðingarblöðrubólga	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti Bólga í slímhúð Verkir Fjöllíffærabilun		
Rannsóknaniðurstöður	Aukning gallrauða í blóði Aukning transamínasa	Aukning þvagefnis í blóði Afbrigðileg blóðsaltagildi í	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
	Aukning kreatíníns í blóði Aukning aspartat amínótransferasa Aukning alanín amínótransferasa	blóði Aukið hlutfall próþrombín tíma	

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin reynsla er af ofskömmtnun thiotepa. Mikilvægustu aukaverkanirnar sem vænta má við ofskömmtnun eru mergeyðing og blóðfrumnafæð.

Ekkert þekkt móteitur er til gegn thiotepa.

Fylgjast þarf náið með blóðgildum og veita skal kröftuga stuðningsmeðferð samkvæmt læknisfræðilegri ábendingu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, alkýlerandi lyf, ATC flokkur: L01AC01

Verkunarháttur

Thiotepa er fjölhæft frumuskemmandi lyf sem tengist köfnunarefnissinnepsgasi á efna- og eðlisfræðilegan hátt. Geislunarhermandi virkni thiotepa er talin koma til vegna losunar etýlenímín stoðeinda sem trufla bindingu erfðaefnis, eins og gerist við geislameðferð, t.d. með alkýleringu gúaníns í enda N-7 og með því að brjóta hlekkinn á milli púrín grunnsins og sykurs og losa alkýlerað gúanín.

Verkun og öryggi

Undirbúningsmeðferð á að draga úr frumufjölda og helst að uppræta sjúkdóminn. Sú eiturverkun thiotepa sem takmarkar skammta er mergeyðing og því má auka skammta þó nokkuð við ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna með innrennsli. Þegar um er að ræða ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna þarf að veita nægilega ónæmisbælingu og mergeyðingu til að koma í veg fyrir að hýsilinn hafni ígræðslunni. Þar sem thiotepa hefur mikla mergeyðandi eiginleika stuðlar það að ónæmisbælingu og mergeyðingu hjá viðtakanda og eykur þar með líkur á að ígræðslan takist, þetta bætir upp fyrir áhrif græðlings gegn hvítblæði í tengslum við hýsilssótt. Þar sem thiotepa er alkýlerandi lyf veldur það mikilli hömlun á vexti æxlisfrumna *in vitro* og minnstu hugsanlegu aukningu lyfjastyrks. Þar sem það er laust við eiturverkanir utan beinmergs þrátt fyrir að skammtar séu hækkaðir svo mikið að þeir hafi eiturverkanir á merg hefur thiotepa verið notað samhliða öðrum krabbameinslyfjum fyrir ígræðslu samgena og ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna á síðustu áratugum.

Hér á eftir fara niðurstöður úr birtum klínískum rannsóknum sem sýna fram á verkun thiotepa:

Ígræðsla samgena blóðmyndandi stofnfrumna

Blóðsjúkdómar

Rótun: Komið hefur í ljós að undirbúningsmeðferðir með thiotepa hafa mergeyðandi áhrif.

Lifun án sjúkdóms: Skráð hefur verið að lifun eftir fimm ár sé áætluð 43%, sem staðfestir að

undirbúningsmeðferðir með thiotepa í kjölfar ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla sjúklinga með blóðsjúkdóma.

Bakslag: í öllum undirbúningsmeðferðum með thiotepa var tilkynnt tíðni bakslags eftir meira en 1 ár 60% eða lægri, sem lækna töldu vera þröskuldinn sem bar merki um verkun. Í sumum undirbúningsmeðferðum sem metnar voru var einnig sýnt fram á lægri tíðni bakslags en 60% eftir 5 ár.

Heildarlifun (OS): Heildarlifun var á bilinu 29% til 87% með eftirfylgni á bilinu 22 til 63 mánuðir.

Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM) og Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM): Tilkynnt dauðsföll tengd meðferðinni voru á bilinu 2,5% til 29%. Dauðsföll tengd ígræðslu voru á bilinu 0% til 21% eftir 1 ár, sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir fullorðna sjúklinga með blóðsjúkdóma.

Krabbameinsæxli

Rótun: Komið hefur í ljós að undirbúningsmeðferð með thiotepa hefur mergeyðandi áhrif.

Lifun án sjúkdóms: Þau hundraðshlutföll sem tilkynnt var um með meira en 1 árs eftirfylgni staðfesta að undirbúningsmeðferðir með thiotepa í kjölfar ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla sjúklinga með krabbameinsæxli.

Bakslag: í öllum undirbúningsmeðferðum með thiotepa var tilkynnt tíðni bakslags eftir meira en 1 ár lægri en 60%, sem lækna töldu vera þröskuldinn sem bar merki um verkun. Í sumum tilfellum var tilkynnt um tíðni bakslags sem nam 35% eftir 5 ár og 45% eftir 6 ár.

Heildarlifun: Heildarlifun var á bilinu 30% til 87% með eftirfylgni á bilinu 11,7 til 87 mánuðir.

Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM) og Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM): Tilkynnt dauðsföll tengd meðferðinni voru á bilinu 0% til 2%. Dauðsföll tengd ígræðslu voru á bilinu 0% til 7,4%, sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir fullorðna sjúklinga með krabbameinsæxli.

Ígræðsla ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Blóðsjúkdómar

Rótun (engraftment): rótun tókst (92%-100%) í öllum undirbúningsmeðferðum sem tilkynnt var um og var talin fara fram á tilætluðum tíma. Því má segja að undirbúningsmeðferðir með thiotepa hafi mergeyðandi áhrif.

GvHD (hýsilssótt): birtar upplýsingar um undirbúningsmeðferðir sýndu lágt nýgengi bráðrar hýsilssóttar af stigi III-IV (frá 4% til 24%).

Lifun án sjúkdóms: Þau hundraðshlutföll sem tilkynnt var um með meira en 1 árs eftirfylgni og allt að 5 ára staðfesta að undirbúningsmeðferðir með thiotepa eftir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla sjúklinga með blóðsjúkdóma.

Bakslag: Í öllum undirbúningsmeðferðum með thiotepa reyndist tilkynnt tíðni bakslags eftir meira en 1 ár vera lægri en 40% (sem lækna töldu vera þröskuldinn til að sanna verkun). Í sumum tilvikum var tíðni bakslags lægri en 40% eftir 5 ár og eftir 10 ár.

Heildarlifun: Heildarlifun var á bilinu 31% til 81% með eftirfylgni á bilinu 7,3 til 120 mánuðir.

Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM) og Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM): Tilkynnt hefur verið um lága tíðni, sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir fullorðna sjúklinga með blóðsjúkdóma.

Börn

Ígræðsla samgena blóðmyndandi stofnfrumna

Krabbameinsæxli

Rótun: Tókst í öllum undirbúningsmeðferðum sem tilkynnt var um með thiotepa.

Lifun án sjúkdóms (DFS): Lifun án sjúkdóms með 36 til 57 mánaða eftirfylgni var á bilinu 46% til 70% í þeim rannsóknum sem hafa birst. Þar sem allir sjúklingar voru meðhöndlaðir við krabbameinsæxlum sem höfðu í för með sér mikla áhættu staðfestir lifun án sjúkdóms að undirbúningsmeðferðir með thiotepa eftir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla börn með krabbameinsæxli.

Bakslag: Í öllum undirbúningsmeðferðum sem tilkynnt var um með thiotepa reyndist tíðni bakslags eftir 12 til 57 mánuði vera á bilinu 33% til 57%. Þar sem allir sjúklingarnir höfðu orðið fyrir endurkomu sjúkdóms eða voru með krabbameinsæxli með slæmar horfur styðja þessi hlutföll verkun

undirbúningsmeðferðar með thiotepa.

Heildarlifun (OS): Heildarlifun var á bilinu 17% til 84% með eftirfylgni á bilinu 12,3 til 99,6 mánuðir. *Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM)* and *Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM)*: Tilkynnt tíðni dauðsfalla tengdum meðferðinni var á bilinu 0% til 26,7%. Dauðsföll tengd ígræðslu voru á bilinu 0% til 18%, sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir börn með krabbameinsæxli.

Ígræðsla ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Blóðsjúkdómar

Rótun: Tókst í öllum undirbúningsmeðferðum með thiotepa, með árangri sem nam 96% - 100% tilvika. Blóðfræðilegur bati næst á tilsettum tíma.

Lifun án sjúkdóms (DFS): lifun var 40% - 75% með meira en 1 árs eftirfylgni. Niðurstöður varðandi lifun án sjúkdóms staðfesta að undirbúningsmeðferðir með thiotepa eftir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna er gild og árangursrík aðferð til að meðhöndla börn með blóðsjúkdóma.

Bakslag: Í öllum undirbúningsmeðferðum sem tilkynnt var um með thiotepa reyndist tíðni bakslags vera á bilinu 15% - 44%. Þessar upplýsingar styðja verkun undirbúningsmeðferða með thiotepa hvað varðar alla blóðsjúkdóma.

Heildarlifun (OS): Heildarlifun var á bilinu 50% til 100% með eftirfylgni á bilinu 9,4 til 121 mánuðir.

Dauðsföll tengd meðferðinni (RRM) og *Dauðsföll tengd ígræðslu (TRM)*: Tilkynnt tíðni dauðsfalla tengdum meðferðinni var á bilinu 0% til 2,5%. Dauðsföll tengd ígræðslu voru á bilinu 0% til 30%, sem staðfestir öryggi undirbúningsmeðferðar með thiotepa fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna fyrir börn með blóðsjúkdóma.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Thiotepa frásogast á óáreiðanlegan hátt frá meltingarvegi: Vegna sýruóstöðugleika er ekki hægt að gefa thiotepa í inntöku.

Dreifing

Thiotepa er mjög fitusækið efni. Í kjölfar lyfjagjafar í bláæð samræmist þéttni virka efnisins í blóðvökva tveggja hólfa líkani með hröðum dreifingarfasa. Dreifingarrúmmál thiotepa er stórt og hefur reynst vera á bilinu 40,8 l/m² til 75 l/m² sem gefur til kynna dreifingu heildar líkamsvökva. Sýndardreifingarrúmmál thiotepa virðist ekki vera skammtaháð. Sá hluti sem er óbundinn próteinum í blóðvökva er 70-90%; tilkynnt hefur verið um óverulega bindingu thiotepa við gammaglóbulín og minni háttar albúmínbindingu (10-30%).

Í kjölfar gjafar í bláæð er útsetning fyrir lyfinu í heila- og mænuvökva nánast sú sama og í blóðvökva; Meðal AUC hlutfall í heila- og mænuvökva miðað við blóðvökva hvað varðar thiotepa er 0,93.

Styrkur TEPA, fyrsta virka umbrotsefnis thiotepa sem tilkynnt var um, í heila- og mænuvökva og blóðvökva er meiri en styrkur móðurefnisins.

Umbrot

Thiotepa gengst undir hröð og veruleg umbrot í lifur og greina mátti umbrotsefnin í þvagi innan 1 klst. eftir innrennsli. Umbrotsefnin eru virk alkýlerandi efni en ekki er enn skýrt hvert er hlutverk þeirra í virkni thiotepa gegn æxlum. Thiotepa er hreinsað af brennisteini með oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 samsætuensímanna CYP2B og CYP3A og verður að helsta virka umbrotsefninu TEPA (þríetýlenfosfóramíð). Heildarútskilnaður thiotepa og þekktra umbrotsefna þess samsvarar 54-100% heildar alkýlerandi virkni sem gefur til kynna að önnur alkýlerandi umbrotsefni séu til staðar. Þegar GSH samtengingar ummyndast í N-asetýlcystein samtengingar myndast GSH, cysteinýlglysín og cystein samtengingar. Þessi umbrotsefni koma ekki fram í þvagi og ef þau myndast skiljast þau líklega út með galli eða sem millistigs umbrotsefni sem ummyndast hratt í thiotepa-merkaptúrat.

Brotthvarf

Heildar úthreinsun thiotepa var á bilinu 11,4 til 23,2 l/klst./m². Helmingunartími brotthvarfs var 1,5 til 4,1 klst. Þekktu umbrotsefnin TEPA, mónóklórótepa og thiotepa-merkaptúrat skiljast öll út með þvagi. Þvagútskilnaði thiotepa og TEPA lýkur nánast alveg eftir 6 klst. og 8 klst., í sömu röð.

Thiotepa og umbrotsefni þess skiluðu sér í þvagi sem 0,5% óbreytt lyf og mónóklórótepa og sem 11% TEPA og thiotepa- merkapúrat.

Línulegt/ólínulegt samband

Engin greinileg merki eru um mettun úthreinsunarpáttá eftir umbrot við háa skammta af thiotepa.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahlvörf stórra skammta af thiotepa hjá börnum á aldrinum 2 til 12 ára virtust ekki ólík því sem tilkynnt var um hjá börnum sem fengu 75 mg/m² eða fullorðnum sem fengu svipaða skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á brotthvarf thiotepa hafa ekki verið metin.

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á umbrot og brotthvarf thiotepa hafa ekki verið metin.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar hefðbundnar rannsóknir voru framkvæmdar hvað varðar bráðar eiturvekanir og eiturvekanir eftir endurtekna skammta.

Thiotepa reyndist valda eiturvekunum á erfðafni, *in vitro* og *in vivo*, og hafði krabbameinsvaldandi áhrif á mýs og rottur.

Thiotepa reyndist skerða frjósemi, trufla sæðismyndum hjá karlkyns músum og skerða starfsemi eggjastokka hjá kvenkyns músum. Það hafði vanskapandi áhrif hjá músum og rottum og leiddi til fósturláts hjá kaninum. Þessi áhrif komu fram við skammta sem voru lægri en hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

Engin

Leysir

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

TEPADINA er óstöðugt í súru umhverfi.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Óvirkjaður poki

3 ár

Eftir virkjun pokans og blöndun

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust eftir virkjun og blöndun.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaða lyfsins í virkjuðum poka í allt að 168 klst þegar lyfið var geymt við 2 °C-8 °C og í allt að 56 klst við 25 °C stiga hita.

Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími meðan á notkun stendur og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki meiri en ofangreind skilyrði ef blöndun hefur farið fram undir eftirliti og við gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið pokann í álumbúðunum til að verja lyfið fyrir virkjun

Um geymsluskiptir eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

TEPADINA 200 mg

TEPADINA fæst í tveggja hólfa poka sem inniheldur 200 mg af dufti í öðru hólfinu og 200 ml natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf í hinu.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA fæst í tveggja hólfa poka sem inniheldur 400 mg af dufti í öðru hólfinu og 400 ml natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf í hinu.

Pokinn af TEPADINA 200 mg og 400 mg er gerður úr fjöllum pólýólefin/stýren samfjölliðu og er með þrjár slöngur (tubes) úr sama pólýólefin/stýren-efninu sem útbúnar eru með þremur mismunandi lokunarkerfum:

- snúningsop (port) sem snúið er af (pólýprópýlen eða hitaþjálu elastómer);
- riftappatengi (nip-cap connector) sem samanstendur af luer-lock tengi (opi) (silíkon pólýkarbónat) og tengitappa (pólýprópýlen);
- lokuðu opi (blind port) sem aðeins er notað við framleiðslu (frostþurrkun) og er úr pólýprópýleni útbúið með klóróbútýl luo-tappa og innsiglað með álinnsiglum sem rífa má af.

Hverjum poka er pakkað í álumbúðir.

Pakkastærð 1 poki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur TEPADINA

Íhuga þarf viðeigandi ferli varðandi rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja. Öll yfirfærsla efnisins á að fara fram samkvæmt ströngum verklagsreglum um smitgát, helst í öryggisskáp með lóðréttu loftstreymi (laminar flow).

Eins og á við um önnur frumuskemmandi efni skal gæta varúðar þegar TEPADINA lausnir eru meðhöndlaðar og undirbúnar til að koma í veg fyrir að þær komist í snertingu við húð eða slímhúð fyrir slysi. Staðbundin viðbrögð kunna að koma fram við útsetningu fyrir thiotepa fyrir slysi. Mælt er með notkun hlífðarhanska við undirbúning innrennslislausnar. Ef thiotepa kemst í snertingu við húð fyrir slysi skal þvo svæðið tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Ef thiotepa kemst í snertingu við slímhúð fyrir slysi skal skola svæðið tafarlaust og vandlega með vatni.

Virkjun og blöndun

Blanda á TEPADINA pokann með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf. Endanlega blandaða lausnin er fengin eftir að innsiglið á tvöfalda pokanum sem rífa má af hefur verið rofið og innihaldinu í pokanum (dufti og leysi) blandað saman þar til duftið hefur algerlega leystst upp.

Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa.

Aðeins skal nota litlausar lausnir sem eru lausar við agnir.

Skammtabreytingar reiknaðar samkvæmt skömmtum (kafla 4.2)

TEPADINA 200 mg

Til þess að tryggja skammtinn sem á að gefa kann að þurfa að gera breytingar með því að taka af eða bæta við lausnina sem hér segir:

- *taka af (ef nauðsynlegur skammtur er minni en 200 mg)*
taka skal hæfilega mikið rúmmál af blandaðri lausn (1 mg/ml) eftir því sem þarf með kvarðaðri sprautu og nota til þess luer-opið (skref 5 í leiðbeiningum um notkun í fylgiseðli) eða setja upp inngjafardælu og stilla á þann fjölda ml sem gefa á;
- *bæta við (ef nauðsynlegur skammtur er stærri en 200 mg)*
hæfilegt rúmmál af blandaðri lausn er flutt úr TEPADINA 15 mg eða 100 mg hettuglösum (10 mg/ml) inn í innrennslispoka með TEPADINA 200 mg gegnum luer-opið (skref 5 í leiðbeiningum um notkun í fylgiseðli).

TEPADINA 400 mg

Til þess að tryggja skammtinn sem á að gefa kann að þurfa að gera breytingar með því að taka af eða bæta við lausnina sem hér segir:

- *taka af (ef nauðsynlegur skammtur er minni en 400 mg)*
taka skal hæfilega mikið rúmmál af blandaðri lausn (1 mg/ml) eftir því sem þarf með kvarðaðri sprautu og nota til þess luer-opið (skref 5 í leiðbeiningum um notkun í fylgiseðli) eða setja upp inngjafardælu og stilla á þann fjölda ml sem gefa á;
- *bæta við (ef nauðsynlegur skammtur er stærri en 400 mg)*
hæfilegt rúmmál af blandaðri lausn er flutt úr TEPADINA 15 mg eða 100 mg hettuglösum (10 mg/ml) inn í innrennslispoka með TEPADINA 400 mg gegnum luer-opið (skref 5 í leiðbeiningum um notkun í fylgiseðli).

Lyfjagjöf

Skoða skal TEPADINA innrennslislausnina með tilliti til agna fyrir lyfjagjöf. Fleygja skal lausnum með botnfalli.

Fyrir og eftir hvert innrennsli skal skola inniliggjandi æðalegginn (indwelling catheter line) með u.þ.b. 5 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf.

Innrennslislausnin skal gefin sjúklingum með innrennslissetti með 0,2 µm slöngusíu (in line filter).

Síun hefur ekki áhrif á styrk lausnarinnar.

Förgun

TEPADINA er aðeins einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/003

EU/1/10/622/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. mars 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem e ábyrgur fyrir lokasamþykkt

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Ítalía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

TEPADINA 15 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
thiotepa

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 15 mg thiotepa. Eftir blöndun í 1,5 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hver ml 10 mg af thiotepa.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð, eftir blöndun og þynningu.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir blöndun, notist innan 80 klst. ef geymt í kæli.
Eftir þynningu, notist innan 48 klst. ef geymt í kæli.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

TEPADINA 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

TEPADINA 15 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
thiotepa
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

15 mg

6. ANNAÐ

ADIENCE S.r.l. S.U.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

TEPADINA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
thiotepa

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 100 mg thiotepa. Eftir blöndun í 10 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hver ml 10 mg af thiotepa.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð, eftir blöndun og þynningu.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir blöndun, notist innan 80 klst. ef geymt í kæli.
Eftir þynningu, notist innan 48 klst. ef geymt í kæli.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

TEPADINA 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

TEPADINA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
thiotepa
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNÐ

ADIENNE S.r.l. S.U.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

TEPADINA 200 mg innrennslisstofn og leysir, lausn
thiotepa

2. VIRK(T) EFNI

Einn poki inniheldur 200 mg af thiotepa.
Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa.

3. HJÁLPAREFNI

Leysir: natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.
Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn og leysir, lausn
Einn poki inniheldur 200 mg af thiotepa og 200 ml af leysi
1 poki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Virkjið innsiglið og blandið dufti og leysi varlega saman.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun varðandi nánari upplýsingar og skammtinn sem mælt er með.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir virkjun pokans og blöndun: Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.
Geymið pokann í álumbúðunum til að verja gegn virkjun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/004

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

TEPADINA 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Álumbúðir

1. HEITI LYFS

TEPADINA 200 mg innrennslisstofn og leysir, lausn
thiotepa

2. VIRK(T) EFNI

Einn poki inniheldur 200 mg af thiotepa.
Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa.

3. HJÁLPAREFNI

Leysir: natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.
Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn og leysir, lausn
Einn poki inniheldur 200 mg af thiotepa og 200 ml af leysi
1 poki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Virkjið innsiglið og blandið dufti og leysi varlega saman.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun varðandi nánari upplýsingar og skammtinn sem mælt er með.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir virkjun pokans og blöndun: Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.
Geymið pokann í álumbúðunum til að verja gegn virkjun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/004

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Innri poki með merkimiða

1. HEITI LYFS

TEPADINA 200 mg innrennslisstofn og leysir, lausn
thiotepa

2. VIRK(T) EFNI

Einn poki inniheldur 200 mg af thiotepa.

Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa.

3. HJÁLPAEFNI

Leysir: natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.

Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn og leysir, lausn

Einn poki inniheldur 200 mg af thiotepa og 200 ml af leysi
1 poki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

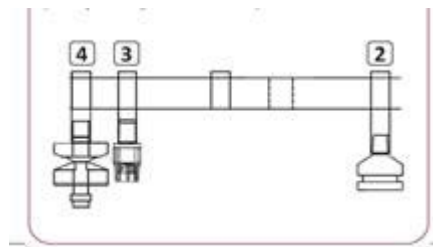
Virkjið innsiglið og blandið dufti og leysi varlega saman.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun varðandi nánari upplýsingar og skammt sem mælt er með.

2 – Lokað op (blind port) (ALDREI skal nota þetta op)

3 – Luer-tengi (op) (port) (til að lagfæra skammta og inndælingu lyfsins)

4 – Snúningsop (port) (til inndælingar lyfsins)



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Eftir virkjun pokans og blöndun: Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið pokann í álumbúðunum til að verja gegn virkjun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/004

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

TEPADINA 400 mg innrennslisstofn og leysir, lausn
thiotepa

2. VIRK(T) EFNI

Einn poki inniheldur 400 mg af thiotepa.
Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa.

3. HJÁLPAREFNI

Leysir: natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.
Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn og leysir, lausn
Einn poki inniheldur 400 mg af thiotepa og 400 ml af leysi
1 poki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Virkjið innsiglið og blandið dufti og leysi varlega saman.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun varðandi nánari upplýsingar og skammtinn sem mælt er með.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir virkjun pokans og blöndun: Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.
Geymið pokann í álumbúðunum til að verja gegn virkjun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/003

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

TEPADINA 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Álumbúðir

1. HEITI LYFS

TEPADINA 400 mg innrennslisstofn og leysir, lausn
thiotepa

2. VIRK(T) EFNI

Einn poki inniheldur 400 mg af thiotepa.
Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa.

3. HJÁLPAREFNI

Leysir: natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.
Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn og leysir, lausn
Einn poki inniheldur 400 mg af thiotepa og 400 ml af leysi
1 poki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Virkjið innsiglið og blandið dufti og leysi varlega saman.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun varðandi nánari upplýsingar og skammtinn sem mælt er með.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir virkjun pokans og blöndun: Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.
Geymið pokann í álumbúðunum til að verja gegn virkjun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/003

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Innri poki með merkimiða

1. HEITI LYFS

TEPADINA 400 mg innrennslisstofn og leysir, lausn
thiotepa

2. VIRK(T) EFNI

Einn poki inniheldur 400 mg af thiotepa.

Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa.

3. HJÁLPAFENI

Leysir: natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.

Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn og leysir, lausn

Einn poki inniheldur 400 mg af thiotepa og 400 ml af leysi

1 poki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

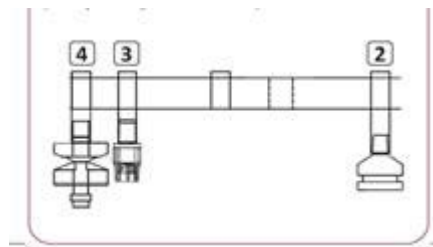
Virkjið innsiglið og blandið dufti og leysi varlega saman.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun varðandi nánari upplýsingar og skammt sem mælt er með.

2 – Lokað op (blind port) (ALDREI skal nota þetta op)

3 – Luer-tengi (op) (port) (til að lagfæra skammta og inndælingu lyfsins)

4 – Snúningsop (port) (til inndælingar lyfsins)



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Eftir virkjun pokans og blöndun: Sjá fylgiseðilinn um nánari upplýsingar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið pokann í álumbúðunum til að verja gegn virkjun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/622/003

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

TEPADINA 15 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn thiotepa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TEPADINA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TEPADINA
3. Hvernig nota á TEPADINA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TEPADINA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TEPADINA og við hverju það er notað

TEPADINA inniheldur virka efnið thiotepa sem tilheyrir hópi lyfja sem nefnast alkýlerandi lyf.

TEPADINA er notað til þess að undirbúa sjúklinga fyrir beinmergsígræðslu. Það virkar á þann hátt að það eyðir beinmergsfrumum. Þetta auðveldar ígræðslu nýrra beinmergsfrumna (blóðmyndandi stofnfrumna) sem gerir líkamanum kleift að framleiða heilbrigðar blóðfrumur. TEPADINA má gefa fullorðnum, unglingum og börnum.

2. Áður en byrjað er að nota TEPADINA

Ekki má nota TEPADINA

- ef þú ert með ofnæmi fyrir thiotepa,
- ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð,
- ef þú ert með barn á brjósti,
- ef þú færð bólusetningu við gulusótt, lifandi veiru- eða bakteríubóluefni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú ert með eftirfarandi:

- lifrar- eða nýrnakvilla,
- hjarta- eða lungnakvilla,
- krampa/flog (flogaveiki) eða sögu um slíkt (ef meðhöndlað með Fenýtóín eða Fosfenýtóín).

TEPADINA eyðileggur beinmergsfrumur, sem sjá um að mynda blóðfrumur, og því verða blóðsýni tekin reglulega til að fylgjast með fjölda blóðfrumna meðan á meðferðinni stendur.

Til að koma í veg fyrir og meðhöndla sýkingar verða þér gefin sýklalyf.

TEPADINA kann að valda öðrum tegundum krabbameins í framtíðinni. Læknirinn mun ræða þessa áhættu við þig.

Notkun annarra lyfja samhliða TEPADINA

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þú færð TEPADINA. Ekki má nota TEPADINA á meðgöngu.

Bæði konur og karlar sem nota TEPADINA þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Eftir að meðferð lýkur þurfa konur að nota örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 6 mánuði og karlar í að minnsta kosti 3 mánuði.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjól. Til öryggis mega konur ekki gefa barni brjóst meðan á meðferð stendur með TEPADINA.

TEPADINA kann að skerða frjósemi karla og kvenna. Karlkyns sjúklingar skulu leita ráða um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Líklegt er að tiltekna aukaverkanir af thiotepa, svo sem svimi, höfuðverkur og þokusýn gætu haft áhrif á getu til að aka og nota vélar. Ef þú finnur fyrir þessum áhrifum skaltu hvorki aka né nota vélar.

3. Hvernig nota á TEPADINA

Læknirinn mun ákvarða skammtinn samkvæmt líkamsyfirborði þínu eða þyngd og sjúkdómi.

Hvernig TEPADINA er gefið

Heilbrigðisstarfsmaður með viðeigandi hæfni mun gefa TEPADINA sem innrennsli í bláæð (dreypi í æð) eftir þynningu innihalds hvers hettuglass. Hvert innrennsli tekur 2-4 klst.

Tíðni lyfjagjafar

Þú færð innrennslið á 12 eða 24 klst. fresti. Meðferðin getur tekið allt að 5 daga. Tíðni lyfjagjafar og lengd meðferðar fara eftir sjúkdómi þínum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar af TEPADINA meðferð eða ígræðslu geta verið eftirfarandi

- fækkun blóðfrumna (tilætluð áhrif meðferðarinnar til að undirbúa þig fyrir ígræðsluinnrennslið)
- sýking
- lifrarraskanir eins og stífla í æð lifrar
- ígræðslan ræðst á líkamann (hýsilssótt)
- fylgikvillar tengdir öndun

Læknirinn hefur reglulega eftirlit með blóðhag og lifrarensímum til þess að greina og meðhöndla aukaverkanir.

Aukaverkanir af TEPADINA kunna að koma fyrir af tiltekinni tíðni sem er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- aukið næmi fyrir sýkingum
- bólgústand í líkamanum í heild (sýklasótt)
- fækkun hvítra blóðkorna, blóðflagna og rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- ígræddar frumur ráðast á líkamann (hýsilssótt)
- sundl, höfuðverkur, þokusýn

- óstjórnanlegur skjálfti í líkamanum (krampi)
- stingir, smástingir eða dofi (náladofi)
- hlutaskerðing hreyfigetu
- hjartastopp
- ógleði, uppköst, niðurgangur
- bólga í slímhúð í munni (slímubólga)
- erting í maga, vélinda og þörmum
- bólga í ristli
- lysterleysi, minnkuð matarlyst
- hækkun blóðsykurs
- húðútbrot, kláði, flögnun
- röskun á húðlit (ruglist ekki saman við gulu – sjá hér á eftir)
- húðroði (roði)
- hárlos
- verkir í baki og kvið, verkir
- verkir í vöðvum og liðum
- afbrigðileg rafleiðni í hjartanu (hjartsláttaróregla)
- bólga í lungnavef
- stækkuð lifur
- breytt starfsemi líffæra
- stífla í bláæð lifrar (bláæðateppusjúkdómur í lifur)
- gulur litur á húð og augum (gula)
- skert heyrn
- stífla í sogæðakerfi
- hár blóðþrýstingur
- hækkun lifrar-, nýrna og meltingarensíma
- afbrigðileg blóðsölt
- þyngdaraukning
- hiti, almennur slappleiki, kuldahtrollur
- blæðing
- blóðnasir
- almennur þroti vegna vökvasöfnunar (bjúgur)
- verkir eða bólga á stungustað
- augnsýking (tárubólga)
- fækkun sæðisfrumna
- blæðing úr leggöngum
- tíðablæðingar falla niður (tíðaleysi)
- minnistap
- seinkun á þyngdar- og hæðaraukningu
- blöðrutruflanir
- vanframleiðsla testósteróns
- vanframleiðsla skjaldkirtilshormóns
- vanstarfsemi heiladinguls
- ringlun

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kvíði, rugl
- afbrigðileg þensla einnar slagæðar heilans út á við (slagæðagúlpur innan höfuðkúpu)
- hækkað kreatínín
- ofnæmisviðbrögð
- stífla í æð (segarek)
- röskun á takti hjartans
- vanhæfni hjarta
- vanhæfni hjarta- og æðakerfis
- súrefnisskortur
- vökvasöfnun í lungum (lungnabjúgur)
- lungnablæðing

- öndunarstopp
- blóð í þvagi (blóðmiga) og í meðallagi alvarleg vanstarfsemi nýrna
- bólga í þvagblöðru
- sársauki við þvaglát og minnkað þvagrennsli (þvaglátstregða og þvagþurrð)
- aukið magn blóðniturs (köfnunarefnis í blóði)
- drer
- vanhæfni lifrar
- heilablæðing
- hósti
- hægðatregða og óþægindi í maga
- þarmastífla
- rof í maga
- breytingar á vöðvastælingu
- mikill skortur á samhæfingu vöðvahreyfinga
- mar vegna lítills blóðflagnafjölda
- einkenni um tíðahvörf
- krabbamein (önnur frummeinsemd)
- afbrigðileg heilastarfsemi
- ófrjósemi hjá körlum og konum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga og flögnun á húð (sóri ásamt roða)
- óráð, taugaveiklun, ofskynjanir, órói
- magasár
- bólga í vöðvavef hjartans (bólga í hjartavöðva)
- afbrigðilegur hjartasjúkdómur (hjartavöðvakvilli)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- aukinn blóðþrýstingur í slagæðum (æðum) í lungum (lungnaháþrýstingur)
- alvarlegar húðskemmdir (t.d. alvarleg vefjaskemmd, vökvaþylltar blöðrur o.s.frv.) sem hugsanlega ná um allt yfirborð líkamans og geta jafnvel verið lífshættulegar
- skemmdir á hluta heilans (hvíta efni heilans) sem geta verið lífshættulegar (innlyksuheilabólga).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins

5. Hvernig geyma á TEPADINA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota TEPADINA eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og áletrun hettuglassins á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Eftir blöndun er efnið stöðugt í 80 klst. ef það er geymt við 2°C -8°C.

Eftir þynningu er efnið stöðugt í allt að 48 klst. ef það er geymt við 2°C -8°C og í allt að 6 klst. ef það er geymt við 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TEPADINA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er thiotepa. Eitt hettuglas inniheldur 15 mg af thiotepa. Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg af thiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA inniheldur engin önnur innihaldsefni.

Lýsing á útliti TEPADINA og pakkningastærðir

TEPADINA er hvítur, kristallaður stofn sem kemur í hettuglasi úr gleri sem inniheldur 15 mg af thiotepa.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Ítalía

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

LEIÐBEININGAR FYRIR UNDIRBÚNING

TEPADINA 15 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Thiotepa

Lesið þessar leiðbeiningar fyrir undirbúning og lyfjagjöf TEPADINA.

1. FRAMSETNING

TEPADINA fæst sem 15 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

TEPADINA þarf að blanda og þynna fyrir lyfjagjöf.

2. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN OG ÖNNUR MEÐHÖNDLUN

Almennt

Íhuga þarf viðeigandi ferli varðandi rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.

Öll yfirfærsla efnisins á að fara fram við smitgát, helst í öryggisskáp með lóðréttu loftstreymi (laminar flow).

Eins og á við um önnur frumuskemmandi efni skal gæta varúðar þegar TEPADINA lausnir eru meðhöndlaðar og undirbúnar til að koma í veg fyrir að þær komist í snertingu við húð eða slímhúð fyrir slysi. Staðbundin viðbrögð kunna að koma fram við útsetningu fyrir thiotepa fyrir slysi. Mælt er með notkun hanska við undirbúning innrennslislausnar. Ef thiotepa kemst í snertingu við húð fyrir slysi skal þvo svæðið tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Ef thiotepa kemst í snertingu við slímhúð fyrir slysi skal skola svæðið tafarlaust og vandlega með vatni.

Ákvörðun skammts af TEPADINA

TEPADINA er gefið sjúklingum í mismunandi skömmtum ásamt öðrum krabbameinslyfjum fyrir hefðbundna ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna við blóðsjúkdómum eða krabbameinsæxlum. TEPADINA skömmtun fyrir fullorða og börn fer eftir gerð ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (samgena eða ósamgena) og sjúkdómi.

Skömmtun fyrir fullorðna

ÍGRÆÐSLA SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 2 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

BRJÓSTAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 3 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KRABBAMEIN Í EGGJASTOKKUM

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 500 mg/m² (13,51 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KÍMFRUMUÆXLI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðfræðilega sjúkdóma er að ræða er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða eitlaæxli er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 185 mg/m² (5 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Skömmun fyrir börn

ÍGRÆÐSLA SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 3 samfelld daga fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÓVIÐRÁÐANLEG BLÓÐFRUMNAFÆÐ

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ERFÐASJÚKDÓMAR

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

SIGÐFRUMNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Blöndun

TEPADINA þarf að blanda með 1,5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.

Notið sprautu með nál til að draga upp 1,5 ml af sæfðu vatn fyrir stungulyf með smitgát.

Sprautið innihaldi sprautunnar í hettuglasið gegnum gúmmítappann.

Fjarlægjið sprautuna og nálina og blandið með handafli með því að hvölfa glasinu.

Aðeins má nota litlausa lausn sem er laus við agnir. Lausnirnar geta stundum vírst ópallýsandi að lokinni blöndun, þannig lausnir eru þó enn nothæfar.

Frekari þynning í innrennslispokanum

Blandaða lausnin er undirþrýstin og þynna þarf hana frekar fyrir lyfjagjöf með 500 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar (1.000 ml ef skammturinn er stærri en 500 mg) eða með því að nota hæfilegt magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) til að lokastyrkur TEPADINA verði á bilinu 0,5 til 1 mg/ml.

Lyfjagjöf

Skoða skal TEPADINA innrennslislausnina með tilliti til agna fyrir lyfjagjöf. Fleygja skal lausnum með botnfalli.

Innrennslislausnin skal gefin sjúklingum með innrennslissetti með 0,2 µm slöngusíu (in line filter). Síun hefur ekki áhrif á styrk lausnarinnar.

Gefa skal TEPADINA með smitgát sem 2-4 klst. innrennsli við stofuhita (um það bil 25°C) og eðlileg birtuskilyrði.

Fyrir og eftir hvert innrennsli skal skola slönguna sem liggur inn í húðina með u.þ.b. 5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar.

Förgun

TEPADINA er aðeins einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

TEPADINA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn thiotepa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TEPADINA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TEPADINA
3. Hvernig nota á TEPADINA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TEPADINA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TEPADINA og við hverju það er notað

TEPADINA inniheldur virka efnið thiotepa sem tilheyrir hópi lyfja sem nefnast alkýlerandi lyf.

TEPADINA er notað til þess að undirbúa sjúklinga fyrir beinmergsígræðslu. Það virkar á þann hátt að það eyðir beinmergsfrumum. Þetta auðveldar ígræðslu nýrra beinmergsfrumna (blóðmyndandi stofnfrumna) sem gerir líkamanum kleift að framleiða heilbrigðar blóðfrumur. TEPADINA má gefa fullorðnum, unglingum og börnum.

2. Áður en byrjað er að nota TEPADINA

Ekki má nota TEPADINA

- ef þú ert með ofnæmi fyrir thiotepa,
- ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð,
- ef þú ert með barn á brjósti,
- ef þú færð bólusetningu við gulusótt, lifandi veiru- eða bakteríubóluefni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú ert með eftirfarandi:

- lifrar- eða nýrnakvilla,
- hjarta- eða lungnakvilla,
- krampa/flog (flogaveiki) eða sögu um slíkt (ef meðhöndlað með Fenýtóín eða Fosfenýtóín).

TEPADINA eyðileggur beinmergsfrumur, sem sjá um að mynda blóðfrumur, og því verða blóðsýni tekin reglulega til að fylgjast með fjölda blóðfrumna meðan á meðferðinni stendur.

Til að koma í veg fyrir og meðhöndla sýkingar verða þér gefin sýklalyf.

TEPADINA kann að valda öðrum tegundum krabbameins í framtíðinni. Læknirinn mun ræða þessa áhættu við þig.

Notkun annarra lyfja samhliða TEPADINA

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þú færð TEPADINA. Ekki má nota TEPADINA á meðgöngu.

Bæði konur og karlar sem nota TEPADINA þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Eftir að meðferð lýkur þurfa konur að nota örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 6 mánuði og karlar í að minnsta kosti 3 mánuði.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjól. Til öryggis mega konur ekki gefa barni brjóst meðan á meðferð stendur með TEPADINA.

TEPADINA kann að skerða frjósemi karla og kvenna. Karlkyns sjúklingar skulu leita ráða um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Líklegt er að tiltekna aukaverkanir af thiotepa, svo sem svimi, höfuðverkur og þokusýn gætu haft áhrif á getu til að aka og nota vélar. Ef þú finnur fyrir þessum áhrifum skaltu hvorki aka né nota vélar.

3. Hvernig nota á TEPADINA

Læknirinn mun ákvarða skammtinn samkvæmt líkamsyfirborði þínu eða þyngd og sjúkdómi.

Hvernig TEPADINA er gefið

Heilbrigðisstarfsmaður með viðeigandi hæfni mun gefa TEPADINA sem innrennsli í bláæð (dreypi í æð) eftir þynningu innihalds hvers hettuglass. Hvert innrennsli tekur 2-4 klst.

Tíðni lyfjagjafar

Þú færð innrennslið á 12 eða 24 klst. fresti. Meðferðin getur tekið allt að 5 daga. Tíðni lyfjagjafar og lengd meðferðar fara eftir sjúkdómi þínum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar af TEPADINA meðferð eða ígræðslu geta verið eftirfarandi

- fækkun blóðfrumna (tilætluð áhrif meðferðarinnar til að undirbúa þig fyrir ígræðsluinnrennslið)
- sýking
- lifrarraskanir eins og stífla í æð lifrar
- ígræðslan ræðst á líkamann (hýsilssótt)
- fylgikvillar tengdir öndun

Læknirinn hefur reglulega eftirlit með blóðhag og lifrarensímum til þess að greina og meðhöndla aukaverkanir.

Aukaverkanir af TEPADINA kunna að koma fyrir af tiltekinni tíðni sem er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- aukið næmi fyrir sýkingum
- bólgústand í líkamanum í heild (sýklasótt)
- fækkun hvítra blóðkorna, blóðflagna og rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- ígræddar frumur ráðast á líkamann (hýsilssótt)
- sundl, höfuðverkur, þokusýn

- óstjórnanlegur skjálfti í líkamanum (krampi)
- stingir, smástingir eða dofi (náladofi)
- hlutaskerðing hreyfigetu
- hjartastopp
- ógleði, uppköst, niðurgangur
- bólga í slímhúð í munni (slímubólga)
- erting í maga, vélinda og þörmum
- bólga í ristli
- lysterleysi, minnkuð matarlyst
- hækkun blóðsykurs
- húðútbrot, kláði, flögnun
- röskun á húðlit (ruglist ekki saman við gulu – sjá hér á eftir)
- húðroði (roði)
- hárlós
- verkir í baki og kvið, verkir
- verkir í vöðvum og liðum
- afbrigðileg rafleiðni í hjartanu (hjartsláttaróregla)
- bólga í lungnavef
- stækkuð lifur
- breytt starfsemi líffæra
- stífla í bláæð lifrar (bláæðateppusjúkdómur í lifur)
- gulur litur á húð og augum (gula)
- skert heyrn
- stífla í sogæðakerfi
- hár blóðþrýstingur
- hækkun lifrar-, nýrna og meltingarensíma
- afbrigðileg blóðsölt
- þyngdaraukning
- hiti, almennur slappleiki, kuldaþrollur
- blæðing
- blóðnasir
- almennur þroti vegna vökvasöfnunar (bjúgur)
- verkir eða bólga á stungustað
- augnsýking (tárubólga)
- fækkun sæðisfrumna
- blæðing úr leggöngum
- tíðablæðingar falla niður (tíðaleysi)
- minnistap
- seinkun á þyngdar- og hæðaraukningu
- blöðrutruflanir
- vanframleiðsla testósteróns
- vanframleiðsla skjaldkirtilshormóns
- vanstarfsemi heiladinguls
- ringlun

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kvíði, rugl
- afbrigðileg þensla einnar slagæðar heilans út á við (slagæðagúlpur innan höfuðkúpu)
- hækkað kreatínín
- ofnæmisviðbrögð
- stífla í æð (segarek)
- röskun á takti hjartans
- vanhæfni hjarta
- vanhæfni hjarta- og æðakerfis
- súrefnisskortur
- vökvasöfnun í lungum (lungnabjúgur)
- lungnablæðing

- öndunarstopp
- blóð í þvagi (blóðmiga) og í meðallagi alvarleg vanstarfsemi nýrna
- bólga í þvagblöðru
- sársauki við þvaglát og minnkað þvagrennsli (þvaglátstregða og þvagþurrð)
- aukið magn blóðniturs (köfnunarefnis í blóði)
- drer
- vanhæfni lifrar
- heilablæðing
- hósti
- hægðatregða og óþægindi í maga
- þarmastífla
- rof í maga
- breytingar á vöðvastælingu
- mikill skortur á samhæfingu vöðvahreyfinga
- mar vegna lítils blóðflagnafjölda
- einkenni um tíðahvörf
- krabbamein (önnur frummeinsemd)
- afbrigðileg heilastarfsemi
- ófrjósemi hjá körlum og konum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga og flögnun á húð (sóri ásamt roða)
- óráð, taugaveiklun, ofskynjanir, órói
- magasár
- bólga í vöðvavef hjartans (bólga í hjartavöðva)
- afbrigðilegur hjartasjúkdómur (hjartavöðvakvilli)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- aukinn blóðþrýstingur í slagæðum (æðum) í lungum (lungnaháþrýstingur)
- alvarlegar húðskemmdir (t.d. alvarleg vefjaskemmd, vökvafylltar blöðrur o.s.frv.) sem hugsanlega ná um allt yfirborð líkamans og geta jafnvel verið lífshættulegar
- skemmdir á hluta heilans (hvíta efni heilans) sem geta verið lífshættulegar (innlyksuheilabólga).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins

5. Hvernig geyma á TEPADINA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota TEPADINA eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og áletrun hettuglassins á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Eftir blöndun er efnið stöðugt í 80 klst. ef það er geymt við 2°C -8°C.

Eftir þynningu er efnið stöðugt í allt að 48 klst. ef það er geymt við 2°C -8°C og í allt að 6 klst. ef það er geymt við 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TEPADINA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er thiotepa. Eitt hettuglas inniheldur 100 mg af thiotepa. Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg af thiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA inniheldur engin önnur innihaldsefni.

Lýsing á útliti TEPADINA og pakkningastærðir

TEPADINA er hvítur, kristallaður stofn sem kemur í hettuglasi úr gleri sem inniheldur 100 mg af thiotepa.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Ítalía

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu

<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

LEIÐBEININGAR FYRIR UNDIRBÚNING

TEPADINA 100 mg stofn fyrir innrennslispykkni, lausn

Thiotepa

Lesið þessar leiðbeiningar fyrir undirbúning og lyfjagjöf TEPADINA.

1. FRAMSETNING

TEPADINA fæst sem 100 mg stofn fyrir innrennslispykkni, lausn.

TEPADINA þarf að blanda og þynna fyrir lyfjagjöf.

2. Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennt

Íhuga þarf viðeigandi ferli varðandi rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja. Öll yfirfærsla efnisins á að fara fram við smitgát, helst í öryggisskáp með lóðréttu loftstreymi (laminar flow).

Eins og á við um önnur frumuskemmandi efni skal gæta varúðar þegar TEPADINA lausnir eru meðhöndlaðar og undirbúnar til að koma í veg fyrir að þær komist í snertingu við húð eða slímhúð fyrir slysi. Staðbundin viðbrögð kunna að koma fram við útsetningu fyrir thiotepa fyrir slysi. Mælt er með notkun hanska við undirbúning innrennslislausnar. Ef thiotepa kemst í snertingu við húð fyrir slysi skal þvo svæðið tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Ef thiotepa kemst í snertingu við slímhúð fyrir slysi skal skola svæðið tafarlaust og vandlega með vatni.

Ákvörðun skammts af TEPADINA

TEPADINA er gefið sjúklingum í mismunandi skömmtum ásamt öðrum krabbameinslyfjum fyrir hefðbundna ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna við blóðsjúkdómum eða krabbameinsæxlum. TEPADINA skömmun fyrir fullorða og börn fer eftir gerð ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (samgena eða ósamgena) og sjúkdómi.

Skömmun fyrir fullorðna

ÍGRÆDSLÁ SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 2 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

BRJÓSTAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 3 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara

fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KRABBAMEIN Í EGGJASTOKKUM

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 500 mg/m² (13,51 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KÍMFRUMUÆXLI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðfræðilega sjúkdóma er að ræða er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða eitlaæxli er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 185 mg/m² (5 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Skömmtun fyrir börn

ÍGRÆÐSLA SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÓVIÐRÁÐANLEG BLÓÐFRUMNAFÆÐ

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ERFDASJÚKDÓMAR

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

SIGÐFRUMNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Blöndun

TEPADINA þarf að blanda með 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.

Notið sprautu með nál til að draga upp 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með smitgát.

Sprautið innihaldi sprautunnar í hettuglasið gegnum gúmmítappann.

Fjarlægjið sprautuna og nálina og blandið með handafli með því að hvolfa glasinu.

Aðeins má nota litlausa lausn sem er laus við agnir. Lausnirnar geta stundum virst ópallýsandi að lokinni blöndun, þannig lausnir eru þó enn nothæfar.

Frekari þynning í innrennslispokanum

Blandaða lausnin er undirþrýstin og þynna þarf hana frekar fyrir lyfjagjöf með 500 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar (1.000 ml ef skammturinn er stærri en 500 mg) eða með því að nota hæfilegt magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) til að lokastyrkur TEPADINA verði á bilinu 0,5 til 1 mg/ml.

Lyfjagjöf

Skoða skal TEPADINA innrennslislausnina með tilliti til agna fyrir lyfjagjöf. Fleygja skal lausnum með botnfalli.

Innrennslislausnin skal gefin sjúklingum með innrennslissetti með 0,2 µm slöngusíu (in line filter). Síun hefur ekki áhrif á styrk lausnarinnar.

Gefa skal TEPADINA með smitgát sem 2-4 klst. innrennsli við stofuhita (um það bil 25 °C) og eðlileg birtuskilyrði.

Fyrir og eftir hvert innrennsli skal skola slönguna sem liggur inn í húðina með u.p.b. 5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar.

Förgun

TEPADINA er aðeins einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

TEPADINA 200 mg innrennslisstofn og leysir, lausn thiotepa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TEPADINA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TEPADINA
3. Hvernig nota á TEPADINA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TEPADINA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TEPADINA og við hverju það er notað

TEPADINA inniheldur virka efnið thiotepa sem tilheyrir hópi lyfja sem nefnast alkýlerandi lyf.

TEPADINA er notað til þess að undirbúa sjúklinga fyrir beinmergsígræðslu. Það virkar á þann hátt að það eyðir beinmergsfrumum. Þetta auðveldar ígræðslu nýrra beinmergsfrumna (blóðmyndandi stofnfrumna) sem gerir líkamanum kleift að framleiða heilbrigðar blóðfrumur. TEPADINA má gefa fullorðnum, unglingum og börnum.

2. Áður en byrjað er að nota TEPADINA

Ekki má nota TEPADINA

- ef þú ert með ofnæmi fyrir thiotepa,
- ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð,
- ef þú ert með barn á brjósti,
- ef þú færð bólusetningu við gulusótt, lifandi veiru- eða bakteríubóluefni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú ert með eftirfarandi:

- lifrar- eða nýrnakvilla,
- hjarta- eða lungnakvilla,
- krampa/flog (flogaveiki) eða sögu um slíkt (ef meðhöndlað með Fenýtóín eða Fosfenýtóín).

TEPADINA eyðileggur beinmergsfrumur, sem sjá um að mynda blóðfrumur, og því verða blóðsýni tekin reglulega til að fylgjast með fjölda blóðfrumna meðan á meðferðinni stendur.

Til að koma í veg fyrir og meðhöndla sýkingar verða þér gefin sýklalyf.

TEPADINA kann að valda öðrum tegundum krabbameins í framtíðinni. Læknirinn mun ræða þessa áhættu við þig.

Notkun annarra lyfja samhliða TEPADINA

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þú færð TEPADINA. Ekki má nota TEPADINA á meðgöngu.

Bæði konur og karlar sem nota TEPADINA þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Eftir að meðferð lýkur þurfa konur að nota örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 6 mánuði og karlar í að minnsta kosti 3 mánuði.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjól. Til öryggis mega konur ekki gefa barni brjóst meðan á meðferð stendur með TEPADINA.

TEPADINA kann að skerða frjósemi karla og kvenna. Karlkyns sjúklingar skulu leita ráða um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Líklegt er að tiltekna aukaverkanir af thiotepa, svo sem svimi, höfuðverkur og þokusýn gætu haft áhrif á getu til að aka og nota vélar. Ef þú finnur fyrir þessum áhrifum skaltu hvorki aka né nota vélar.

TEPADINA inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 709 mg (30.8 mmól) af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum poka. Þetta jafngildir 35,5% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á TEPADINA

Læknirinn mun ákvarða skammtinn samkvæmt líkamsyfirborði þínu eða þyngd og sjúkdómi.

Hvernig TEPADINA er gefið

Heilbrigðisstarfsmaður með viðeigandi hæfni mun gefa TEPADINA sem innrennsli í bláæð (dreypi í æð) eftir blöndun hvers poka. Hvert innrennsli tekur 2-4 klst.

Tíðni lyfjagjafar

Þú færð innrennslið á 12 eða 24 klst. fresti. Meðferðin getur tekið allt að 5 daga. Tíðni lyfjagjafar og lengd meðferðar fara eftir sjúkdómi þínum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar af TEPADINA meðferð eða ígræðslu geta verið eftirfarandi

- fækkun blóðfrumna (tilætluð áhrif meðferðarinnar til að undirbúa þig fyrir ígræðsluinnrennslið)
- sýking
- lifrarraskanir eins og stífla í æð lifrar
- ígræðslan ræðst á líkamann (hýsilssótt)
- fylgikvillar tengdir öndun

Læknirinn hefur reglulega eftirlit með blóðhag og lifrarendímum til þess að greina og meðhöndla aukaverkanir.

Aukaverkanir of TEPADINA kunna að koma fyrir af tiltekinni tíðni sem er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- aukið næmi fyrir sýkingum

- bólguástand í líkamanum í heild (sýklasótt)
- fækkun hvítra blóðkorna, blóðflagna og rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- ígræddar frumur ráðast á líkamann (hýsilssótt)
- sundl, höfuðverkur, þokusýn
- óstjórnanlegur skjálfti í líkamanum (krampi)
- stingir, smástingir eða dofi (náladofi)
- hlutaskerðing hreyfigetu
- hjartastopp
- ógleði, uppköst, niðurgangur
- bólga í slímhúð í munni (slímubólga)
- erting í maga, vélinda og þörmum
- bólga í ristli
- lysterleysi, minnkuð matarlyst
- hækkun blóðsykurs
- húðútbrot, kláði, flögnun
- röskun á húðlit (ruglist ekki saman við gulu – sjá hér á eftir)
- húðroði (roði)
- hárlos
- verkir í baki og kvið, verkir
- verkir í vöðvum og liðum
- afbrigðileg rafleiðni í hjartanu (hjartsláttaróregla)
- bólga í lungnavef
- stækkuð lifur
- breytt starfsemi líffæra
- stífla í bláæð lifrar (bláæðateppusjúkdómur í lifur)
- gulur litur á húð og augum (gula)
- skert heyrn
- stífla í sogæðakerfi
- hár blóðþrýstingur
- hækkun lifrar-, nýrna og meltingarensíma
- afbrigðileg blóðsölt
- þyngdaraukning
- hiti, almennur slappleiki, kuldahrollur
- blæðing
- blóðnasir
- almennur þroti vegna vökvasöfnunar (bjúgur)
- verkir eða bólga á stungustað
- augnsýking (tárubólga)
- fækkun sæðisfrumna
- blæðing úr leggöngum
- tíðablæðingar falla niður (tíðaleysi)
- minnistap
- seinkun á þyngdar- og hæðaraukningu
- blöðrutruflanir
- vanframleiðsla testósteróns
- vanframleiðsla skjaldkirtilshormóns
- vanstarfsemi heiladinguls
- ringlun

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kvíði, rugl
- afbrigðileg þensla einnar slagæðar heilans út á við (slagæðagúlpur innan höfuðkúpu)
- hækkað kreatínín
- ofnæmisviðbrögð
- stífla í æð (segarek)
- röskun á takti hjartans
- vanhæfni hjarta

- vanhæfni hjarta- og æðakerfis
- súrefnisshortur
- vökvasöfnun í lungum (lungnabjúgur)
- lungnablæðing
- öndunarstopp
- blóð í þvagi (blóðmiga) og í meðallagi alvarleg vanstarfsemi nýrna
- bólga í þvagblöðru
- sársauki við þvaglát og minnkað þvagrennsli (þvaglátstregða og þvagþurrð)
- aukið magn blóðniturs (köfnunarefnis í blóði)
- drer
- vanhæfni lifrar
- heilablæðing
- hósti
- hægðatregða og óþægindi í maga
- þarmastífla
- rof í maga
- breytingar á vöðvastælingu
- mikill skortur á samhæfingu vöðvahreyfinga
- mar vegna lítils blóðflagnafjölda
- einkenni um tíðahvörf
- krabbamein (önnur frummeinsemd)
- afbrigðileg heilastarfsemi
- ófrjósemi hjá körlum og konum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga og flögnun á húð (sóri ásamt roða)
- óráð, taugaveiklun, ofskynjanir, órói
- magasár
- bólga í vöðvavef hjartans (bólga í hjartavöðva)
- afbrigðilegur hjartasjúkdómur (hjartavöðvakvilli)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- aukinn blóðþrýstingur í slagæðum (æðum) í lungum (lungnaháþrýstingur)
- alvarlegar húðskemmdir (t.d. alvarleg vefjaskemmd, vökvaþylltar blöðrur o.s.frv.) sem hugsanlega ná um allt yfirborð líkamans og geta jafnvel verið lífshættulegar
- skemmdir á hluta heilans (hvíta efni heilans) sem geta verið lífshættulegar (innlyksuheilabólga).

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins

5. Hvernig geyma á TEPADINA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, mekimiðanum og pokanum á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið pokann í álumbúðunum til að verja fyrir virkjun.

Eftir að pokinn hefur verið virkjaður, er lyfið stöðugt í allt að 168 klst. ef það er geymt við 2 °C -8 °C og í allt að 56 klst. ef það er geymt við 25 °C.
Frá örverufræðilegu sjónarmiði þarf að nota lyfið tafarlaust.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TEPADINA inniheldur

- Vika innihaldsefnið er thiotepa.
Einn poki inniheldur 200 mg af thiotepa.
Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa
- Önnur innihaldsefnin eru natriumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „TEPADINA inniheldur natrium“).

Lýsing á útliti TEPADINA og pakkningastærðir

TEPADINA fæst í tveggja hólfa poka sem inniheldur 200 mg af dufti í öðru hólfinu og 200 ml natriumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf í hinu.
Eftir blöndun inniheldur pokinn tæra og litlausa lausn fyrir innrennsli.

Hverjum poka er pakkað í álumbúðir.

Hver askja inniheldur 1 poka.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

LEIÐBEININGAR FYRIR UNDIRBÚNING

TEPADINA 200 mg innrennslisstofn og leysir, lausn Thiotepa

Lesið þessar leiðbeiningar fyrir undirbúning og lyfjagjöf TEPADINA.

1. FRAMSETNING

Einn poki inniheldur 200 mg af thiotepa.

Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa. TEPADINA þarf að blanda fyrir lyfjagjöf.

2. LYFJAGJÖF

Ákvörðun skammts af TEPADINA

TEPADINA er gefið sjúklingum í mismunandi skömmtum ásamt öðrum krabbameinslyfjum fyrir hefðbundna ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna við blóðsjúkdómum eða krabbameinsæxlum. TEPADINA skömmun fyrir fullorða og börn fer eftir gerð ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (samgena eða ósamgena) og sjúkdómi.

Ef reiknaður nauðsynlegur skammtur er stærri en 200 mg en lægri en margfeldi þar af skal taka þau milligrömm sem upp á vantar úr TEPADONA hettuglösum og gefa í op (port) sem ætlað er fyrir TEPADINA 200 mg (skref 5 í leiðbeiningum um notkun í fylgiseðlinum).

Ef reiknaður nauðsynlegur skammtur er lægri en 200 mg skal fjarlægja þau milligrömm sem eru umfram úr fullbúnu 1 mg/ml lausninni eða stilla innrennsliðslu á þann fjölda ml sem gefa á af lyfinu.

Skömmun fyrir fullorðna

ÍGRÆÐSLA SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 2 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

BRJÓSTAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 3 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KRABBAMEIN Í EGGJASTOKKUM

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 500 mg/m² (13,51 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KÍMFRUMUÆXLI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðfræðilega sjúkdóma er að ræða er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða eitlaæxli er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 185 mg/m² (5 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Skömmun fyrir börn

ÍGRÆÐSLA SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi

stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÓVIÐRÁÐANLEG BLÓÐFRUMNAFÆÐ

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ERFÐASJÚKDÓMAR

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

SIGÐFRUMNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Virkjun pokans og blöndun

Blanda á TEPADINA 200 mg með 200 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf. Endanlega blandaða lausnin er fengin eftir að innsiglið á tvöfalda pokanum sem rífa má af hefur verið rofið og innihaldinu í pokanum (dufti og leysi) blandað saman þar til duftið hefur algerlega leyst upp.

Aðeins skal nota litlausar lausnir sem eru lausar við agnir. Ekki skal nota lyfið ef sýnileg eru merki um skemmdir.

Lyfjagiöf

Skoða skal TEPADINA innrennslislausnina með tilliti til agna fyrir lyfjagiöf. Fleygja skal lausnum með botnfalli.

Innrennslislausnin skal gefin sjúklingum með innrennslissetti með 0,2 µm slöngusíu (in line filter). Síun hefur ekki áhrif á styrk lausnarinnar.

Gefa skal TEPADINA með smitgát sem 2-4 klst. innrennsli við stofuhita (um það bil 25°C) og eðlileg birtuskilyrði.

Fyrir og eftir hvert innrennsli skal skola slönguna sem liggur inn í húðina með u.þ.b. 5 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar.

3. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN OG ÖNNUR MEÐHÖNDLUN

Almennt

Íhuga þarf viðeigandi ferli varðandi rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja. Öll yfirfærsla efnisins á að fara fram við smitgát, helst í öryggisskáp með lóðréttu loftstreymi (laminar flow). Eins og á við um önnur frumuskemmandi efni skal gæta varúðar þegar TEPADINA lausnir eru meðhöndlaðar og undirbúnar til að koma í veg fyrir að þær komist í snertingu við húð eða slímhúð fyrir slysn. Staðbundin viðbrögð kunna að koma fram við útsetningu fyrir thiotepa fyrir slysn. Mælt er með notkun hanska við undirbúning innrennslislausnar. Ef thiotepa kemst í snertingu við húð fyrir slysn skal þvo svæðið tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Ef thiotepa kemst í snertingu við slímhúð fyrir slysn skal skola svæðið tafarlaust og vandlega með vatni.

Förgun

TEPADINA er aðeins einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

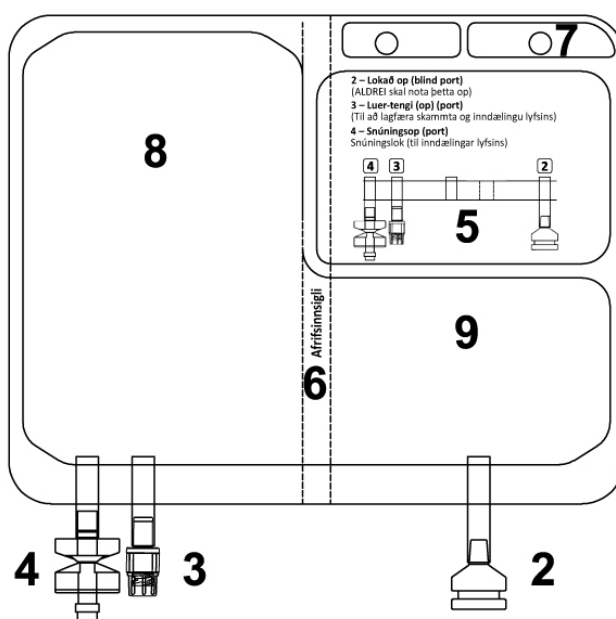
Mynd A

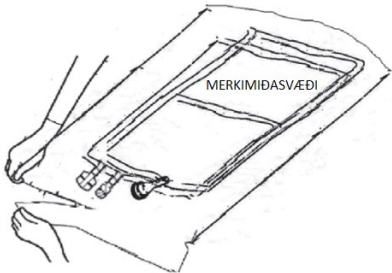
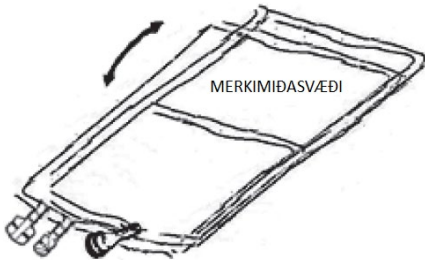
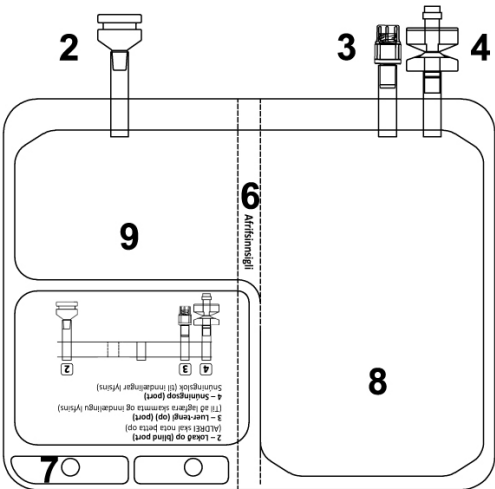
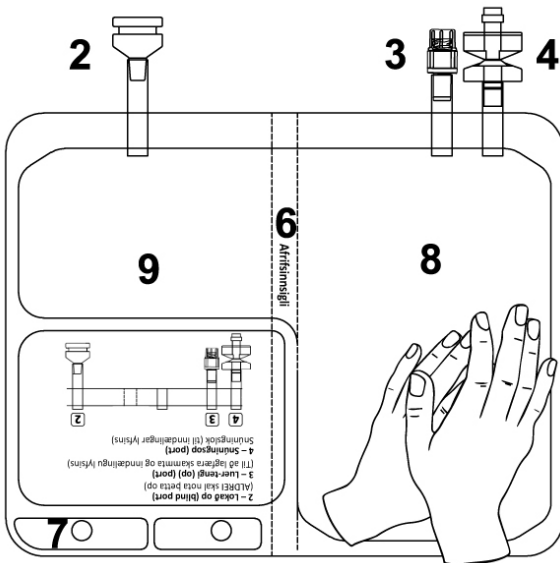
1 - Hök á ytri poka

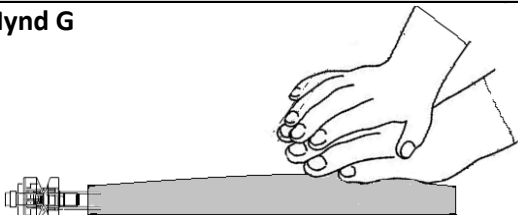
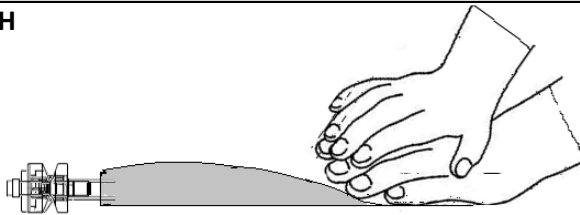
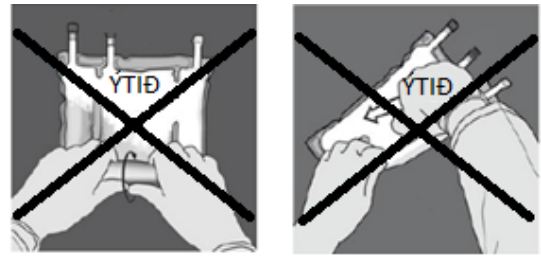
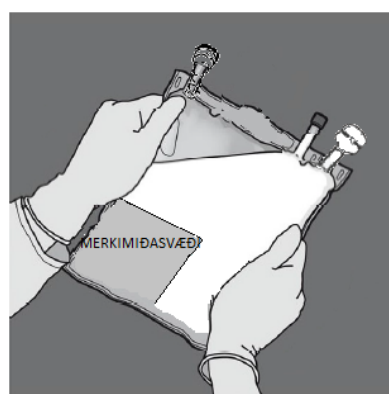
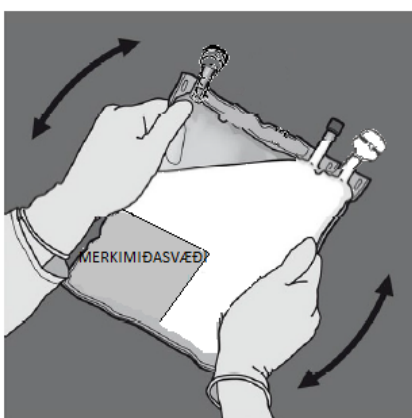
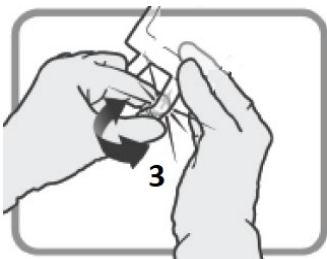
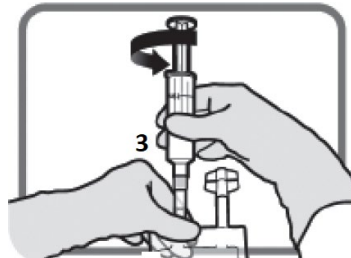
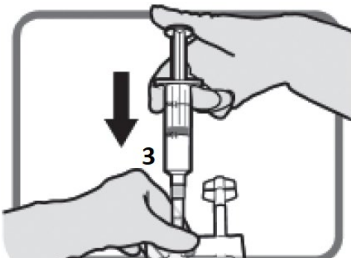


Mynd B

- 2 – Lokað op (blind port) (ALDREI skal nota þetta op)
- 3 – Luer-tengi (op) (port)
- 4 – Snúningsop (port)
- 5 – Svæði fyrir merkimiða
- 6 – Afrífsinnsigli (þarf að rjúfa til að virkja)
- 7 – Gat (til að hengja pokann upp)
- 8 – Leysishólf
- 9 – Dufthólf



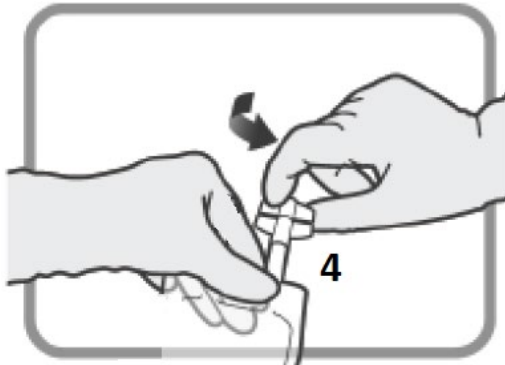
1 – FJARLÆGIÐ YTRI POKANN	
a) Leggið pokann á hreint og stöðugt yfirborð fyrir opnun. b) Rífið úr hökunum á ytri pokanum sem eru í grennd við opin (Mynd A – liður 1). c) Rífið skammhliðarnar opnar til að komast að innri pokanum, sjá Mynd C. Mynd C 	d) Takið tveggja hólfa sveigjanlega pokann úr ytri álumbúðunum og sléttið úr pokanum, sjá Mynd D. Mynd D 
2 - ATHUGIÐ POKANN ÁÐUR EN HANN ER VIRKJAÐUR	3 – VIRKIÐ POKANN
Leggið pokann á hreint og stöðugt yfirborð þannig að textahliðin vísi upp og opin snúi frá, sjá Mynd E. Gætið þess að það leki hvorki vökvi eða lyf úr tengiopunum 2, 3, 4 né úr hólfum 8, 9. Athugið hvort rifinnsiglið 6, sé óskemmt og tryggjið að enginn vökvi sé í hólfi 9. Mynd E 	Leggið hendurnar hvora ofan á aðra á neðri hluta hólfsins 8 (sjá Mynd F). Þrýstið þéttingsfast til að beita jöfnum þrýstingi þar til rifinnsiglið 6 hefur verið virkjað að fullu (það getur tekið allt að 5 sekúndur með stöðugum þrýstingi að rjúfa rifinnsiglið 6). Mynd F 

POKINN FYRIR VIRKJUN		POKINN EFTIR VIRKJUN	
Mynd G 		Mynd H 	
Kreistið HVORKI né þrýstið fast.		Mynd I 	
4 – ATHUGIÐ POKANN TIL AÐ TRYGGJA AÐ HANN SÉ VIRKJAÐUR .			
Athugið hvort rifinnsiglið 6 hafi nú opnast alveg. Hólf 8 og 9 hafa sameinast.		Blandið varlega þar til lyfið hefur leystst alveg upp.	
Mynd J 		Mynd K 	
5 – AÐLÖGUN SKAMMTA - Sjá kaflana í 2 „Lyfjagjöf“ og í 3 „Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun“			
Finnið luer-tengið 3 ef nauðsynlegt er að leiðrétta skammt. Takið plasthettuna af luer-tenginu.		Framkvæmið skammtaleiðréttingu, sjá kafla 2 og 3.	
			
Mynd L		Mynd M Tryggja skal að áhaldið sitji fullkomlega og herða svo.	
			
		Mynd N Skrúfið áhaldið af þegar þessu er lokið. Setjið plasthettuna á luer-tengið 3 áður en haldið er áfram með innrennslið	

6 – TENGING- Hægt er að tengja innrennslissettið við pokann um annað hvort luer-tengið eða tengingu með pinna.

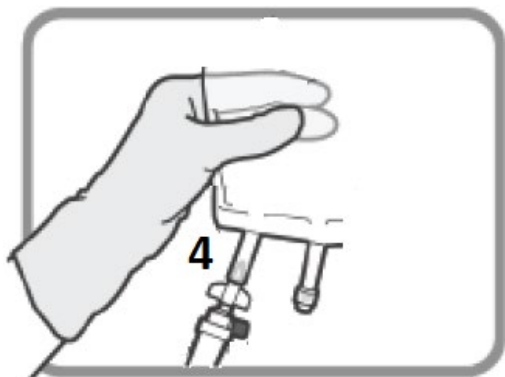
VALKOSTUR A – TENGING MEÐ PINNA (spike)

Finnið snúningsopið 4 ef nota á innrennslissett með pinna.
Snúið plasthettuna af áður en tengt er.



Mynd O

Stingið pinnanum í.

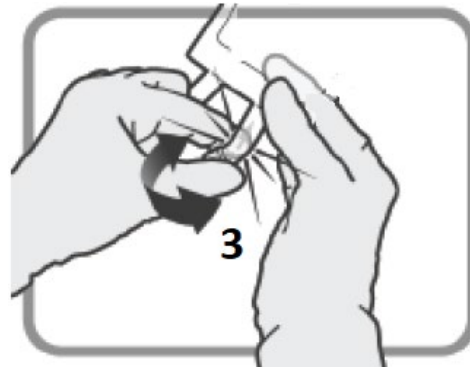


Mynd P

VALKOSTUR B– LUER-TENGING

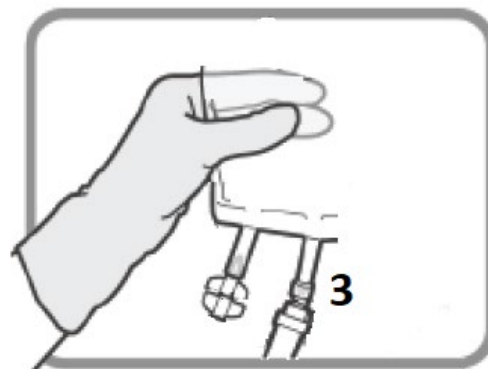
Veljið luer-tengið 3 ef nota á innrennslissett með luer-tengingu.

Fjarlægið plasthettuna af luer-tenginu 3 áður en luer-tengið er tengt við.



Mynd Q

Stingið luer-tenginu í.



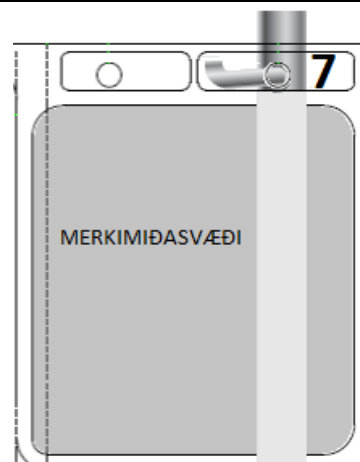
Mynd R

Gætið þess að tengillin sé fastur og hertur.

7 – HENGIÐ POKANN UPP

Hengið pokann upp á gatinu 7.

Mynd S



Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

TEPADINA 400 mg innrennslisstofn og leysir, lausn thiotepa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TEPADINA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TEPADINA
3. Hvernig nota á TEPADINA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TEPADINA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TEPADINA og við hverju það er notað

TEPADINA inniheldur virka efnið thiotepa sem tilheyrir hópi lyfja sem nefnast alkýlerandi lyf.

TEPADINA er notað til þess að undirbúa sjúklinga fyrir beinmergsígræðslu. Það virkar á þann hátt að það eyðir beinmergsfrumum. Þetta auðveldar ígræðslu nýrra beinmergsfrumna (blóðmyndandi stofnfrumna) sem gerir líkamanum kleift að framleiða heilbrigðar blóðfrumur. TEPADINA má gefa fullorðnum, unglingum og börnum.

2. Áður en byrjað er að nota TEPADINA

Ekki má nota TEPADINA

- ef þú ert með ofnæmi fyrir thiotepa,
- ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð,
- ef þú ert með barn á brjósti,
- ef þú færð bólusetningu við gulusótt, lifandi veiru- eða bakteríubóluefni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú ert með eftirfarandi:

- lifrar- eða nýrnakvilla,
- hjarta- eða lungnakvilla,
- krampa/flog (flogaveiki) eða sögu um slíkt (ef meðhöndlað með Fenýtóín eða Fosfenýtóín).

TEPADINA eyðileggur beinmergsfrumur, sem sjá um að mynda blóðfrumur, og því verða blóðsýni tekin reglulega til að fylgjast með fjölda blóðfrumna meðan á meðferðinni stendur.

Til að koma í veg fyrir og meðhöndla sýkingar verða þér gefin sýklalyf.

TEPADINA kann að valda öðrum tegundum krabbameins í framtíðinni. Læknirinn mun ræða þessa áhættu við þig.

Notkun annarra lyfja samhliða TEPADINA

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þú færð TEPADINA. Ekki má nota TEPADINA á meðgöngu.

Bæði konur og karlar sem nota TEPADINA þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Eftir að meðferð lýkur þurfa konur að nota örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 6 mánuði og karlar í að minnsta kosti 3 mánuði.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjól. Til öryggis mega konur ekki gefa barni brjóst meðan á meðferð stendur með TEPADINA.

TEPADINA kann að skerða frjósemi karla og kvenna. Karlkyns sjúklingar skulu leita ráða um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Líklegt er að tiltekna aukaverkanir af thiotepa, svo sem svimi, höfuðverkur og þokusýn gætu haft áhrif á getu til að aka og nota vélar. Ef þú finnur fyrir þessum áhrifum skaltu hvorki aka né nota vélar.

TEPADINA inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 1.418 mg (61.6 mmól) af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum poka. Þetta jafngildir 70,9% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á TEPADINA

Læknirinn mun ákvarða skammtinn samkvæmt líkamsyfirborði þínu eða þyngd og sjúkdómi.

Hvernig TEPADINA er gefið

Heilbrigðisstarfsmaður með viðeigandi hæfni mun gefa TEPADINA sem innrennsli í bláæð (dreypi í æð) eftir blöndun hvers poka. Hvert innrennsli tekur 2-4 klst.

Tíðni lyfjagjafar

Þú færð innrennslið á 12 eða 24 klst. fresti. Meðferðin getur tekið allt að 5 daga. Tíðni lyfjagjafar og lengd meðferðar fara eftir sjúkdómi þínum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar af TEPADINA meðferð eða ígræðslu geta verið eftirfarandi

- fækkun blóðfrumna (tilætluð áhrif meðferðarinnar til að undirbúa þig fyrir ígræðsluinnrennslið)
- sýking
- lifrarraskanir eins og stífla í æð lifrar
- ígræðslan ræðst á líkamann (hýsilssótt)
- fylgikvillar tengdir öndun

Læknirinn hefur reglulega eftirlit með blóðhag og lifrarendímum til þess að greina og meðhöndla aukaverkanir.

Aukaverkanir of TEPADINA kunna að koma fyrir af tiltekinni tíðni sem er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- aukið næmi fyrir sýkingum

- bólguástand í líkamanum í heild (sýklasótt)
- fækkun hvítra blóðkorna, blóðflagna og rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- ígræddar frumur ráðast á líkamann (hýsilssótt)
- sundl, höfuðverkur, þokusýn
- óstjórnanlegur skjálfti í líkamanum (krampi)
- stingir, smástingir eða dofi (náladofi)
- hlutaskerðing hreyfigetu
- hjartastopp
- ógleði, uppköst, niðurgangur
- bólga í slímhúð í munni (slímubólga)
- erting í maga, vélinda og þörmum
- bólga í ristli
- lysterleysi, minnkuð matarlyst
- hækkun blóðsykurs
- húðútbrot, kláði, flögnun
- röskun á húðlit (ruglist ekki saman við gulu – sjá hér á eftir)
- húðroði (roði)
- hárlós
- verkir í baki og kvið, verkir
- verkir í vöðvum og liðum
- afbrigðileg rafleiðni í hjartanu (hjartsláttaróregla)
- bólga í lungnavef
- stækkuð lifur
- breytt starfsemi líffæra
- stífla í bláæð lifrar (bláæðateppusjúkdómur í lifur)
- gulur litur á húð og augum (gula)
- skert heyrn
- stífla í sogæðakerfi
- hár blóðþrýstingur
- hækkun lifrar-, nýrna og meltingarensíma
- afbrigðileg blóðsölt
- þyngdaraukning
- hiti, almennur slappleiki, kuldahrollur
- blæðing
- blóðnasir
- almennur þroti vegna vökvasöfnunar (bjúgur)
- verkir eða bólga á stungustað
- augnsýking (tárubólga)
- fækkun sæðisfrumna
- blæðing úr leggöngum
- tíðablæðingar falla niður (tíðaleysi)
- minnistap
- seinkun á þyngdar- og hæðaraukningu
- blöðrutruflanir
- vanframleiðsla testósteróns
- vanframleiðsla skjaldkirtilshormóns
- vanstarfsemi heiladinguls
- ringlun

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kvíði, rugl
- afbrigðileg þensla einnar slagæðar heilans út á við (slagæðagúlpur innan höfuðkúpu)
- hækkað kreatínín
- ofnæmisviðbrögð
- stífla í æð (segarek)
- röskun á takti hjartans
- vanhæfni hjarta

- vanhæfni hjarta- og æðakerfis
- súrefnisshortur
- vökvasöfnun í lungum (lungnabjúgur)
- lungnablæðing
- öndunarstopp
- blóð í þvagi (blóðmiga) og í meðallagi alvarleg vanstarfsemi nýrna
- bólga í þvagblöðru
- sársauki við þvaglát og minnkað þvagrennsli (þvaglátstregða og þvagþurrð)
- aukið magn blóðniturs (köfnunarefnis í blóði)
- drer
- vanhæfni lifrar
- heilablæðing
- hósti
- hægðatregða og óþægindi í maga
- þarmastífla
- rof í maga
- breytingar á vöðvastælingu
- mikill shortur á samhæfingu vöðvahreyfinga
- mar vegna lítils blóðflagnafjölda
- einkenni um tíðahvörf
- krabbamein (önnur frummeinsemd)
- afbrigðileg heilastarfsemi
- ófrjósemi hjá körlum og konum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga og flögnun á húð (sóri ásamt roða)
- óráð, taugaveiklun, ofskynjanir, órói
- magasár
- bólga í vöðvavef hjartans (bólga í hjartavöðva)
- afbrigðilegur hjartasjúkdómur (hjartavöðvakvilli)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- aukinn blóðþrýstingur í slagæðum (æðum) í lungum (lungnaháþrýstingur)
- alvarlegar húðskemmdir (t.d. alvarleg vefjaskemmd, vökvaþylltar blöðrur o.s.frv.) sem hugsanlega ná um allt yfirborð líkamans og geta jafnvel verið lífshættulegar
- skemmdir á hluta heilans (hvíta efni heilans) sem geta verið lífshættulegar (innlyksuheilabólga).

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins

5. Hvernig geyma á TEPADINA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, mekimiðanum og pokanum á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið pokann í álumbúðunum til að verja fyrir virkjun.

Eftir að pokinn hefur verið virkjaður, er lyfið stöðugt í allt að 168 klst. ef það er geymt við 2 °C -8 °C og í allt að 56 klst. ef það er geymt við 25 °C.
Frá örverufræðilegu sjónarmiði þarf að nota lyfið tafarlaust.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TEPADINA inniheldur

- Vika innihaldsefnið er thiotepa.
Einn poki inniheldur 400 mg af thiotepa.
Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa
- Önnur innihaldsefnin eru natriumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „TEPADINA inniheldur natrium“).

Lýsing á útliti TEPADINA og pakkningastærðir

TEPADINA fæst í tveggja hólfa poka sem inniheldur 400 mg af dufti í öðru hólfinu og 400 ml natriumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf í hinu.
Eftir blöndun inniheldur pokinn tæra og litlausa lausn fyrir innrennsli.

Hverjum poka er pakkað í álumbúðir.

Hver askja inniheldur 1 poka.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

LEIÐBEININGAR FYRIR UNDIRBÚNING

TEPADINA 400 mg innrennslisstofn og leysir, lausn Thiotepa

Lesið þessar leiðbeiningar fyrir undirbúning og lyfjagjöf TEPADINA.

1. FRAMSETNING

Einn poki inniheldur 400 mg af thiotepa.

Eftir blöndun með leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 1 mg af thiotepa. TEPADINA þarf að blanda fyrir lyfjagjöf.

2. LYFJAGJÖF

Ákvörðun skammts af TEPADINA

TEPADINA er gefið sjúklingum í mismunandi skömmtum ásamt öðrum krabbameinslyfjum fyrir hefðbundna ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna við blóðsjúkdómum eða krabbameinsæxlum. TEPADINA skömmtun fyrir fullorða og börn fer eftir gerð ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (samgena eða ósamgena) og sjúkdómi.

Ef reiknaður nauðsynlegur skammtur er stærri en 400 mg en lægri en margfeldi þar af skal taka þau milligrömm sem upp á vantar úr TEPADONA hettuglösum og gefa í op (port) sem ætlað er fyrir TEPADINA 400 mg (skref 5 í leiðbeiningum um notkun í fylgiseðlinum).

Ef reiknaður nauðsynlegur skammtur er lægri en 400 mg skal fjarlægja þau milligrömm sem eru umfram úr fullbúnu 1 mg/ml lausninni eða stilla innrennsliðslu á þann fjölda ml sem gefa á af lyfinu.

Skömmtun fyrir fullorðna

ÍGRÆÐSLA SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 900 mg/m² (24,32 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 2 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

BRJÓSTAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur er á bilinu 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 til 5 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 800 mg/m² (21,62 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 3 til 4 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KRABBAMEIN Í EGGJASTOKKUM

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 500 mg/m² (13,51 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

KÍMFRUMUÆXLI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 750 mg/m² (20,27 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðfræðilega sjúkdóma er að ræða er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

EITLAKRABBAMEIN

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða eitlaæxli er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

MERGÆXLAGER

Ráðlagður skammtur er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 185 mg/m² (5 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 555 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 370 mg/m² (10 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Skömmun fyrir börn

ÍGRÆÐSLA SAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Krabbameinsæxli

Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða krabbameinsæxli er á bilinu 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÆXLI Í MIÐTAUGAKERFI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi

stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 1.050 mg/m² (42 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÍGRÆÐSLA ÓSAMGENA BLÓÐMYNDANDI STOFNFRUMNA

Blóðsjúkdómar

Ráðlagður skammtur þegar um blóðsjúkdóma er að ræða er á bilinu 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) sem skipt er í eitt eða tvö innrennsli á dag, gefin í 1 til 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í samræmi við samsetningu við önnur krabbameinslyf, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg) meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

HVÍTBLÆÐI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

DVERGKORNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er á bilinu 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ÓVIÐRÁÐANLEG BLÓÐFRUMNAFÆÐ

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 3 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 375 mg/m² (15 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

ERFDASJÚKDÓMAR

Ráðlagður skammtur er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) sem stakt innrennsli daglega, gefið í 2 daga samfelld fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

SIGÐFRUMNABLÓÐLEYSI

Ráðlagður skammtur er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) skipt í tvö innrennsli á dag, gefin fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án þess að fara fram úr heildar hámarksskammtinum 250 mg/m² (10 mg/kg), meðan á allri undirbúningsmeðferðinni stendur.

Virkjun pokans og blöndun

Blanda á TEPADINA með 400 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf. Endanlega blandaða lausnin er fengin eftir að innsiglið á tvöfalda pokanum sem rífa má af hefur verið rofið og innihaldinu í pokanum (dufti og leysi) blandað saman þar til duftið hefur algerlega leystst upp.

Aðeins skal nota litlausar lausnir sem eru lausar við agnir.

Ekki skal nota lyfið ef sýnileg eru merki um skemmdir.

Lyfjagjöf

Skoða skal TEPADINA innrennslislausnina með tilliti til agna fyrir lyfjagjöf. Fleygja skal lausnum með botnfalli.

Innrennslislausnin skal gefin sjúklingum með innrennslissetti með 0,2 µm slöngusíu (in line filter). Síun hefur ekki áhrif á styrk lausnarinnar.

Gefa skal TEPADINA með smitgát sem 2-4 klst. innrennsli við stofuhita (um það bil 25°C) og eðlileg birtuskilyrði.

Fyrir og eftir hvert innrennsli skal skola slönguna sem liggur inn í húðina með u.þ.b. 5 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar.

3. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN OG ÖNNUR MEÐHÖNDLUN

Almennt

Íhuga þarf viðeigandi ferli varðandi rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja. Öll yfirfærsla efnisins á að fara fram við smitgát, helst í öryggisskáp með lóðréttu loftstreymi (laminar flow). Eins og á við um önnur frumuskemmandi efni skal gæta varúðar þegar TEPADINA lausnir eru meðhöndlaðar og undirbúnar til að koma í veg fyrir að þær komist í snertingu við húð eða slímhúð fyrir slysn. Staðbundin viðbrögð kunna að koma fram við útsetningu fyrir thiotepa fyrir slysn. Mælt er með notkun hanska við undirbúning innrennslislausnar. Ef thiotepa kemst í snertingu við húð fyrir slysn skal þvo svæðið tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Ef thiotepa kemst í snertingu við slímhúð fyrir slysn skal skola svæðið tafarlaust og vandlega með vatni.

Förgun

TEPADINA er aðeins einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

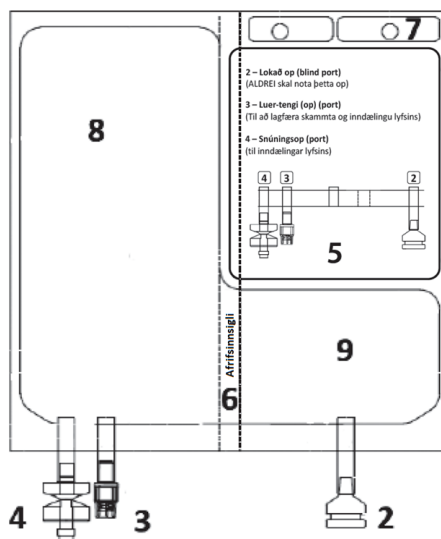
Mynd A

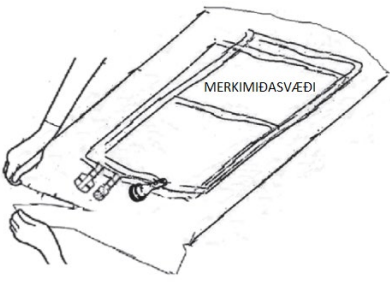
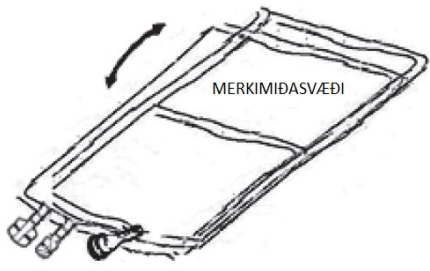
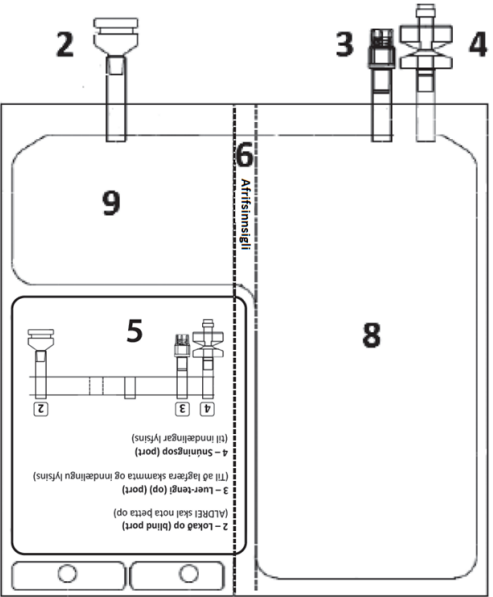
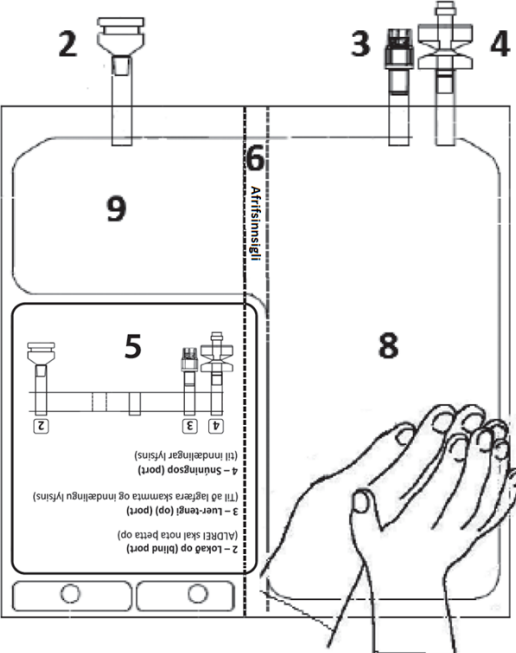
1 - Hök á ytri poka

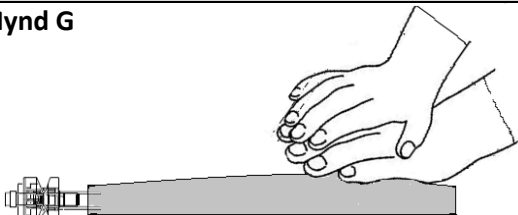
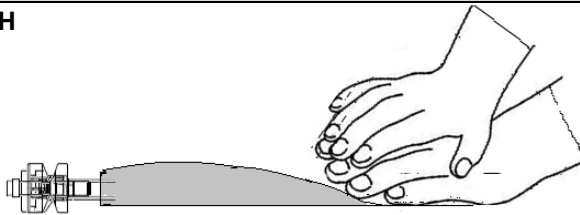
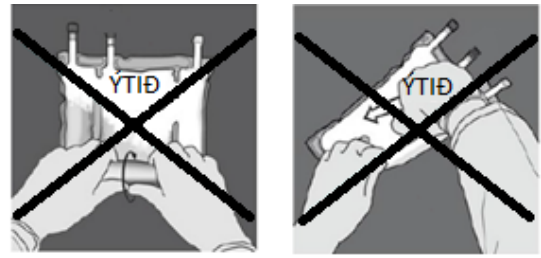
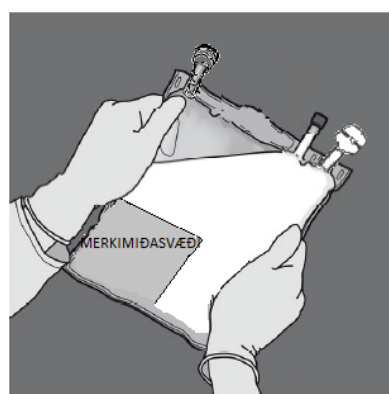
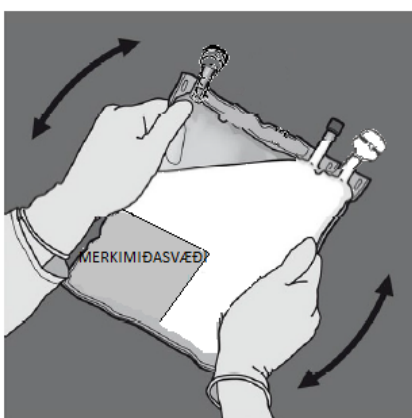
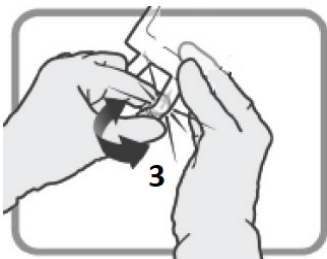
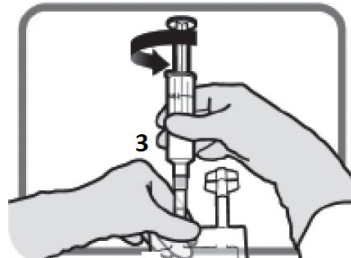
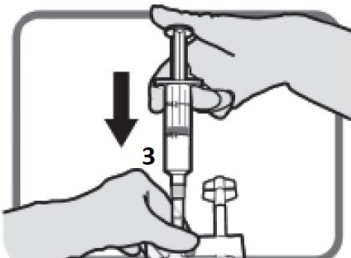


Mynd B

- 2 – Lokað op (blind port) (ALDREI skal nota þetta op)
- 3 – Luer-tengi (op) (port)
- 4 – Snúningsop (port)
- 5 – Svæði fyrir merkimiða
- 6 – Afrífsinnsigli (þarf að rjúfa til að virkja)
- 7 – Gat (til að hengja pokann upp)
- 8 – Leysishólf
- 9 – Dufthólf



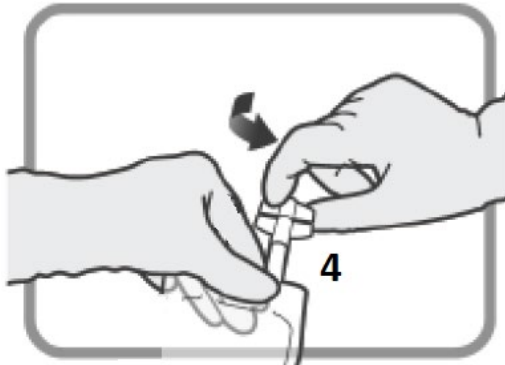
1 – FJARLÆGIÐ YTRI POKANN	
a) Leggið pokann á hreint og stöðugt yfirborð fyrir opnun. b) Rífið úr hökunum á ytri pokanum sem eru í grennd við opin (Mynd A – liður 1). c) Rífið skammhliðarnar opnar til að komast að innri pokanum, sjá Mynd C. Mynd C 	d) Takið tveggja hólfa sveigjanlega pokann úr ytri álumbúðunum og sléttið úr pokanum, sjá Mynd D. Mynd D 
2 - ATHUGIÐ POKANN ÁÐUR EN HANN ER VIRKJAÐUR	3 – VIRKIÐ POKANN
Leggið pokann á hreint og stöðugt yfirborð þannig að textahliðin vísi upp og opin snúi frá, sjá Mynd E. Gætið þess að það leki hvorki vökvi eða lyf úr tengiopunum 2, 3, 4 né úr hólfum 8, 9. Athugið hvort rifinnsiglið 6, sé óskemmt og tryggjið að enginn vökvi sé í hólfi 9. Mynd E  2 – Lokab op (blind port) 3 – Luer-tengi (op) (port) 4 – Snúðingstopp (port) 5 – Luer-tengi skammta og snúðingstopp (port) 6 – Afríðinnsigli 8 – Hólf 9 – Hólf	Leggið hendurnar hvora ofan á aðra á neðri hluta hólfsins 8 (sjá Mynd F). Þrýstið þéttingsfast til að beita jöfnum þrýstingi þar til rifinnsiglið 6 hefur verið virkjað að fullu (það getur tekið allt að 5 sekúndur með stöðugum þrýstingi að rjúfa rifinnsiglið 6). Mynd F  2 – Lokab op (blind port) 3 – Luer-tengi (op) (port) 4 – Snúðingstopp (port) 5 – Luer-tengi skammta og snúðingstopp (port) 6 – Afríðinnsigli 8 – Hólf 9 – Hólf

POKINN FYRIR VIRKJUN		POKINN EFTIR VIRKJUN	
Mynd G 		Mynd H 	
Kreistið HVORKI né þrýstið fast.		Mynd I 	
4 – ATHUGIÐ POKANN TIL AÐ TRYGGJA AÐ HANN SÉ VIRKJAÐUR .			
Athugið hvort rifinnsiglið 6 hafi nú opnast alveg. Hólf 8 og 9 hafa sameinast.		Blandið varlega þar til lyfið hefur leystst alveg upp.	
Mynd J 		Mynd K 	
5 – AÐLÖGUN SKAMMTA - Sjá kaflana í 2 „Lyfjagjöf“ og í 3 „Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun“			
Finnið luer-tengið 3 ef nauðsynlegt er að leiðrétta skammt. Takið plasthettuna af luer-tenginu.		Framkvæmið skammtaleiðréttingu, sjá kafla 2 og 3.	
			
Mynd L		Mynd M Tryggja skal að áhaldið sitji fullkomlega og herða svo.	
			
		Mynd N Skrúfið áhaldið af þegar þessu er lokið. Setjið plasthettuna á luer-tengið 3 áður en haldið er áfram með innrennslið	

6 – TENGING- Hægt er að tengja innrennslissettið við pokann um annað hvort luer-tengið eða tengingu með pinna.

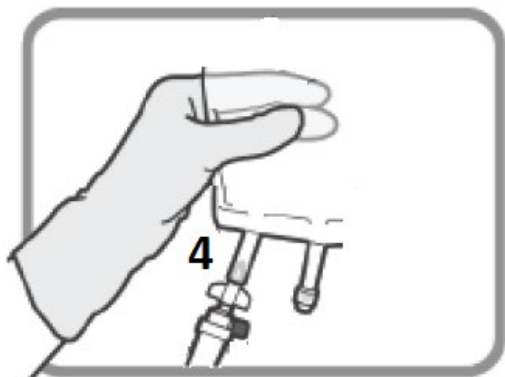
VALKOSTUR A – TENGING MEÐ PINNA (spike)

Finnið snúningsopið 4 ef nota á innrennslissett með pinna.
Snúið plasthettuna af áður en tengt er.



Mynd O

Stingið pinnanum í.

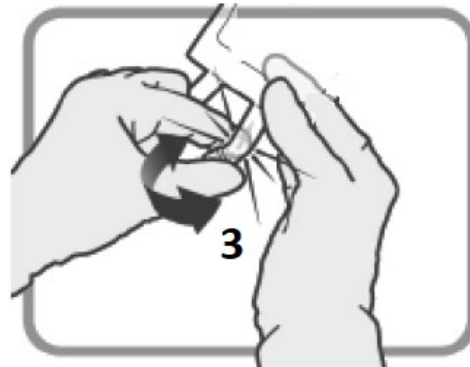


Mynd P

VALKOSTUR B– LUER-TENGING

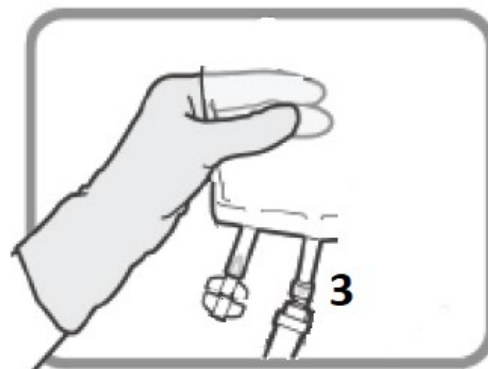
Veljið luer-tengið 3 ef nota á innrennslissett með luer-tengingu.

Fjarlægið plasthettuna af luer-tenginu 3 áður en luer-tengið er tengt við.



Mynd Q

Stingið luer-tenginu í.



Mynd R

Gætið þess að tengillin sé fastur og hertur.

7 – HENGIÐ POKANN UPP

Hengið pokann upp á gatinu 7.

Mynd S

