VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass med pulver inneholder 15 mg tiotepa.
Etter rekonstituering med 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker, vil hver ml oppløsning inneholde 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass med pulver inneholder 100 mg tiotepa.
Etter rekonstituering med 10 ml vann til injeksjonsvæsker, vil hver ml oppløsning inneholde 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

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

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Thiotepa Riemser er indisert, i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler:

- med eller uten TBI (total body irradiation), som kondisjoneringsbehandling før allogen eller autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HPCT), ved hematologiske sykdommer hos voksne eller pediatriske pasienter.
- når høydose kjemoterapi med HPCT-støtte er hensiktsmessig for behandling av solide tumorer hos voksne og pediatriske pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

Doseringen av Thiotepa Riemser rapporteres, hos voksne og pediatriske pasienter, i henhold til type HPCT (autolog eller allogen) og sykdom.

Voksne

AUTOLOG HPCT:

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
LYMFOM
Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
LYMFOM I SENTRALNERVESYSTEMET (CNS)
Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
MULTIPPELT MYELOM
Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i én eller to infusjoner daglig, administrert fra 2 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
BRYSTKREFT
Den anbefalte dosen er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert fra 3 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
CNS-TUMORER
Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i én eller to infusjoner daglig, administrert fra 3 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
OVARIEKREFT
Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 500 mg/m² (13,51 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
GERMINALCELLETUMORER
Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT:

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i én eller to infusjoner daglig, administrert fra 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
LYMFOM
Den anbefalte dosen ved lymfom er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
MULTIPPELT MYELOM
Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 185 mg/m² (5 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
LEUKEMI
Den anbefalte dosen er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i én eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 2 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
TALASSEMI
Den anbefalte dosen er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig, administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Pediatrisk populasjon

AUTOLOG HPCT:

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 2 til 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
CNS-TUMORER
Den anbefalte dosen er fra 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den totale maksimale samlede dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

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

TALASSEMI
Den anbefalte dosen er fra 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig, administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
REFRAKTÆR CYTOPENI
Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
ARVELIGE SYKDOMMER
Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
SIGDECELLEANEMI
Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig, administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Spesielle populasjoner

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

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

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

Administrasjonsmåte
Thiotepa Riemser er til intravenøs bruk. Det må administreres av kvalifisert helsepersonell som en 2-4 timers intravenøs infusjon via et sentralt venekateter.

Hvert hetteglass med 15 mg tiotepa må rekonstitueres med 1,5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Hvert hetteglass med 100 mg tiotepa må rekonstitueres med 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Totalvolumet på hver rekonstituert kanyle som blir gitt, bør videre fortynnes med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning før administrering (1000 ml hvis dosen er høyere enn 500 mg). Hos pediatriske pasienter, hvis dosen er lavere enn 250 mg, kan det brukes et egnet volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning for å oppnå en endelig Thiotepa Riemser-konsentrasjon på mellom 0,5 og 1 mg/ml. For instruksjoner om rekonstituering og ytterligere fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet
Lokale reaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering for tiotepa kan forekomme. Det anbefales derfor å bruke hansker når oppløsningen til infusjonsvæsken klargjøres. Dersom tiotepa oppløsningen utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann.

Dersom tiotepa utilsiktet kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet.
Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
Samtidig bruk med gulfebervaksine og vaksiner med levende virus og bakterier (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk
Gulfebervaksine: risiko for generell fatal vaksineindusert sykdom.

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

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

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

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

Samtidig bruk som bør overveies
Ciklosporin, takrolimus: overdreven immunsuppresjon med risiko for lymfeproliferasjon.

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

Tiotepa må ikke administreres samtidig med cyklofosfamid når begge legemidlene er til stede i samme kondisjoneringsbehandling. Thiotepa Riemser må gis etter at alle infusjoner med cyklofosfamid er fullført.

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

Vanlige interaksjoner for alle cytotoksikske legemidler
På grunn av den økte risikoen for blodpropp ved malignitet, benyttes ofte behandling med antikoagulative midler. Den store intraindividuelle variabiliteten av koaguleringsevne ved malignitet, og potensialet for interaksjon mellom orale antikoagulative midler og kreftbekjempende kjemoterapi, krever en hyppigere overvåking av INR (internasjonal normalisert ratio), dersom det besluttes å behandle pasienten med orale antikoagulative midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon for menn og kvinner
Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling, og en graviditetstest bør utføres før behandlingen starter. Mannlige pasienter bør ikke bli far til et barn under behandlingen og i løpet av det første året etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 5.3).

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

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

Fertilitet
Som de fleste alkylerende midler, kan tiotepa svekke mannlig og kvinnelig fertilitet.
Mannlige pasienter bør søke om kryopreservering av sperm før behandlingen starter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Alvorlige toksisiteter som omfattet de hematologiske, hepatiske og respiratoriske systemene, ble ansett som forventede konsekvenser av kondisjoneringsregimet og transplantasjonsprosessen. Disse inkluderer infeksjon og transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) som, selv om dette ikke var direkte forbundet, var hovedårsakene til morbiditet og dødeliget, spesielt ved allogen HPCT.
De hyppigst rapporterte bivirkningene i de forskjellige kondisjoneringsbehandlinger, som inkluderer tiotepa, er: infeksjoner, cytopeni, akutt GvHD og kronisk GvHD, gastrointestinale sykdommer, hemoragisk cystitt og mukosal inflammasjon.

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

Tabell over bivirkninger

Voksne

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

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

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Idiopatisk pneumonisyndrom Epistakse	Pulmonært ødem Hoste Pneumonitt	Hypoksi	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Stomatitt Øsofagitt Oppkast Diaré Dyspepsi Buksmerter Enteritt Kolitt	Forstoppelse Gastrointestinal perforasjon Ileus	Gastrointestinalt ulcus	
Sykdommer i lever og galleveier	Venookklusiv leversykdom Hepatomegali Gulsott			
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett Pruritus Alopesi	Erytem	Pigment-forstyrrelser Erytroderm psoriasis	Alvorlige hudreaksjoner inkludert tilfeller av Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter Myalgi Artralgi			
Sykdommer i nyre og urinveier	Hemoragisk cystitt	Dysuri Oliguri Nyresvikt Cystitt Hematuri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Azoospermi, Amenoré Vaginal blødning	Menopausale symptomer Kvinnelig infertilitet Mannlig infertilitet		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Pyreksi Asteni Frysninger Generalisert ødem Inflammasjon ved injeksjonsstedet Smerter ved injeksjonsstedet Mukosal inflammasjon	Multiorgansvikt Smerter		

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Undersøkelser	Vektøkning Økt mengde bilirubin i blodet Økte transaminaser Økt mengde amylase i blodet	Økte mengder kreatinin i blodet Økte mengder urea i blodet Økte mengder gamma-Glutamyltransferase Økte mengder alkaliske fosfater i blodet Økt mengde aspartat-aminotransferase		

Pediatrisk populasjon

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

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

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Encefalopati Kramper Cerebral blødning Nedsatt hukommelse	Ataksi	Leuko-encefalopati
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel		
Hjertesykdommer	Hjertestans	Kardiovaskulær insuffisiens Hjertesvikt	
Karsykdommer	Blødninger	Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Pneumonitt	Idiopatisk pneumonisyndrom Pulmonær blødning Pulmonært ødem Epistakse Hypoksi Respirasjonsstans	Pulmonal arteriell hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Stomatitt Oppkast Diaré Buksmerter	Enteritt Intestinal obstruksjon	
Sykdommer i lever og galleveier	Venookklusiv leversykdom	Leversvikt	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Erytem Flassing Pigmentforstyrrelser		Alvorlige hudreaksjoner inkludert tilfeller av Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vekstretardasjon		
Sykdommer i nyre og urinveier	Blæresykdommer	Nyresvikt Hemoragisk cystitt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Mukosal inflammasjon Smerter Multiorgansvikt		
Undersøkelser	Økt bilirubin i blodet Økte transaminaser Økt kreatinin i blodet Økt mengde aspartat-aminotransferase Økt mengde alaninaminotransferase	Økte mengder urea i blodet Unormale nivåer av elektrolytter i blodet Økt protrombintid	

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet
Kondisjoneringsbehandlingen må gi cytoreduksjon og helst sykdomsbekjempelse. Tiotepa har margablasjon som dosebegrensende toksisitet, noe som tillater signifikant doseopptrapping ved infusjon av autolog HPCT. Ved allogen HPCT må kondisjoneringsbehandlingen være tilstrekkelig immunsuppressiv og myeloablativ til å overkomme vertens rejeksjon av transplantatet. På grunn av sitt svært myeloablative særpreg forsterker tiotepa mottakerens immunsuppresjon og myeloablasjon, og styrker således implantering. Dette kompenserer for tapet av GvHD-relaterte GvL-effekter. Som alkylerende middel produserer tiotepa den mest inngående hemmingen av tumorcellers vekst *in vitro* med den minste økningen av legemidlets konsentrasjon. På grunn av dens mangel på ekstramedullær toksisitet til tross for doseopptrapping utover myelotoksiske doser, har tiotepa vært brukt i tiår i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler før autolog og allogen HPCT.
Resultatene av publiserte kliniske studier som støtter effekten av tiotepa, er oppsummert:

AUTOLOG HPCT
Hematologiske sykdommer
Implantering: Kondisjoneringsbehandlinger inkludert tiotepa, er påvist å være myeloablative.
Sykdomsfri overlevelse (DFS): Anslagsvis 43 % ved fem år, har vært rapportert som positiv estimert verdi, noe som bekrefter at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter autolog HPCT er en velbegrunnet og effektiv behandlingsstrategi for behandling av pasienter med hematologiske sykdommer.
Tilbakefall: I alle kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa, har tilbakefallsprosenten etter mer enn 1 år vært rapportert som 60 % eller lavere, noe som ble ansett av legene som terskel for bevis på effektivitet. I noen av kondisjoneringsbehandlingene som ble evaluert, har tilbakefallsprosenter på under 60 % også vært rapportert ved 5 år.
Total overlevelse (OS): OS strakte seg fra 29 % til 87 % med en oppfølging fra 22 til 63 måneder.
Regimerelatert mortalitet (RRM) og *transplantetrelatert mortalitet (TMR):* RRM positive verdier som strakte seg fra 2,5 % til 29 % ble rapportert. TRM-verdier strakte seg fra 0 % til 21 % ved 1 år, noe som bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandling, inkludert tiotepa, for autolog HPCT hos voksne pasienter med hematologiske sykdommer.
Solide tumorer
Implantering: Kondisjoneringsbehandlinger inkludert tiotepa, er påvist å være myeloablative.
Sykdomsfri overlevelse (DFS): Prosenter rapportert ved oppfølgingsperioder på mer enn 1 år bekrefter at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter autolog HPCT er effektive valg for behandling av pasienter med solide tumorer.

Tilbakefall: I alle kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa, har tilbakefallsprosenten etter mer enn 1 år vært rapportert som lavere enn 60 %, noe som ble ansett av legene å være terskelen for bevis på effekt. I enkelte tilfeller ble tilbakefallsprosenter på 35 % og 45 % rapportert ved henholdsvis 5 år og 6 år.
Total overlevelse: OS strakte seg fra 30 % til 87 % med en oppfølging fra 11,7 til 87 måneder.
Regimerelatert mortalitet (RRM) og *transplantetrelatert mortalitet (TMR):* RRM-verdier fra 0 % til 2 % ble rapportert i studiene som ble analysert. TRM-verdier fra 0 % til 7,4 % bekreftet sikkerheten av kondisjoneringsbehandling, inkludert tiotepa, for autolog HPCT hos voksne pasienter med solide tumorer.

ALLOGEN HPCT
Hematologiske sykdommer
Implantering: Implantering ble oppnådd (92–100 %) i alle rapporterte kondisjoneringsbehandlinger og ble ansett å forekomme til forventet tid. Det kan derfor konkluderes at kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, er myeloablative.
GvHD (transplantat-mot-vert-sykdom): Alle evaluerte kondisjoneringsbehandlinger sikret en lav forekomst av akutt GvHD grad III-IV (fra 4 % til 24 %).
Sykdomsfri overlevelse (DFS): Prosenter rapportert med oppfølgingsperioder på mer enn 1 år og opptil 5 år bekrefter at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter allogen HPCT, er effektive valg for behandling av pasienter med hematologiske sykdommer.
Tilbakefall: I alle kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa, har tilbakefallsprosenten etter mer enn 1 år, vært rapportert som lavere enn 40 % (noe som ble ansett av legene å være terskelen for bevis på effekt). I noen tilfeller ble tilbakefallsprosenter på under 40 % også rapportert ved 5 år og 10 år.
Total overlevelse: OS strakte seg fra 31 % til 81 % med en oppfølging fra 7,3 til 120 måneder.
Regimerelatert mortalitet (RRM) og *transplantatrelatert mortalitet (TMR):* Lave verdier har vært rapportert, noe som bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, for allogen HPCT hos voksne pasienter med hematologiske sykdommer.

Pediatrisk populasjon

AUTOLOG HPCT
Solide tumorer
Implantering: Har vært oppnådd med alle rapporterte kondisjoneringsregimene inkludert tiotepa.
Sykdomsfri overlevelse (DFS): Med en oppfølgingsperiode på 36 til 57 måneder strakte DFS seg fra 46 % til 70 % i de rapporterte studiene. Tatt i betraktning at alle pasientene ble behandlet for solide tumorer av høy risiko, bekrefter DFS-resultatene at kondisjoneringsbehandlinger som inneholder tiotepa etter autolog HPCT, er effektive terapeutiske strategier for behandling av pediatriske pasienter med solide tumorer.
Tilbakefall: Tilbakefallsprosenten i alle de rapporterte kondisjoneringsregimene som inneholder tiotepa, strakte seg fra 33 % til 57 % ved 12 til 57 måneder. Tatt i betraktning at alle pasientene lider av residive tumorer, eller tumorer med dårlige prognoser, støtter disse prosentverdiene effektiviteten av kondisjoneringsregimer basert på tiotepa.
Total overlevelse (OS): OS strakte seg fra 17 % til 84 % med en oppfølging fra 12,3 til 99,6 måneder.
Regimerelatert mortalitet (RRM) og *transplantatrelatert mortalitet (TMR):* RRM-verdier fra 0 % til 26,7 % ble rapportert. TRM-verdier fra 0 % til 18 % bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, for autolog HPCT hos pediatriske pasienter med solide tumorer.

ALLOGEN HPCT
Hematologiske sykdommer
Implantering: Er oppnådd med alle de evaluerte kondisjoneringsregimene, inkludert tiotepa, med en suksessrate på 96–100 %. Den hematologiske restitusjonen er innen den forventede tiden.
Sykdomsfri overlevelse (DFS): Prosenter på 40–75 % med oppfølging på mer enn 1 år er rapportert. DFS-resultatene bekrefter at kondisjoneringsbehandling som inneholder tiotepa etter allogen HPCT er effektive terapeutiske strategier for behandling av pediatriske pasienter med hematologiske sykdommer.

Tilbakefall: Tilbakefallsprosenten var innenfor området på 15–44 % i alle de rapporterte kondisjoneringsregimene som inneholder tiotepa. Disse dataene støtter effektiviteten av kondisjoneringsregimer basert på tiotepa ved alle hematologiske sykdommer.
Total overlevelse (OS): OS strakte seg fra 50 % til 100 % med en oppfølging fra 9,4 til 121 måneder.
Regimerelatert mortalitet (RRM) og *transplantatrelatert mortalitet (TMR):* RRM-verdier fra 0 % til 2,5 % ble rapportert. TRM-verdier fra 0 % til 30 % bekrefter sikkerheten av kondisjoneringsbehandlinger, inkludert tiotepa, for allogen HPCT hos pediatriske pasienter med hematologiske sykdommer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Absorpsjonen av tiotepa i den mage-tarm-kanalen er upålitelig: Tiotepa kan ikke administreres oralt på grunn av ustabilt syrenivå.

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

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

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

Linearitet/ikke-linearitet
Det finnes ikke noe klart bevis på metning av metabolske clearancemekanismer ved høye doser av tiotepa.

Spesielle populasjoner

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Thiotepa Riemser er ustabilt i syremedium.
Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning: 18 måneder

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning: 24 måneder

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

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

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Klart glass type I hetteglass med brombutylpropp, inneholdende 15 mg tiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Klart glass type I hetteglass med brombutylpropp, inneholdende 100 mg tiotepa.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av Thiotepa Riemser
Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft må overveies. Alle overflyttingsprosedyrer krever streng fastholdelse av aseptiske teknikker, helst med bruk av en vertikal laminær avtrekkshette.
Som med andre cytotoksiske blandinger må forsiktighet utvises ved håndtering og klargjøring av Thiotepa Riemser-oppløsninger for å unngå utilsiktet kontakt med hud eller slimhinner. Lokale reaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering til tiotepa, kan forekomme. Det anbefales å bruke hansker når oppløsningen for infusjonsvæske klargjøres. Dersom tiotepa oppløsningen utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann. Dersom tiotepa utilsiktet kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann.

Rekonstituering

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser må rekonstitueres med 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker.
Bruk en sprøyte med nål, og trekk aseptisk opp 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser må rekonstitueres med 10 ml vann til injeksjonsvæsker.
Bruk en sprøyte med nål, og trekk aseptisk opp 10 ml vann til injeksjonsvæsker.

Injiser innholdet i sprøyten inn i hetteglasset gjennom gummiproppen.
Fjern sprøyten og nålen og bland for hånd ved gjentatte omvendinger.
Kun fargeløse oppløsninger, uten partikler, må brukes. Rekonstituerte oppløsninger kan av og til være melkehvite; slike oppløsninger kan fortsatt administreres.

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

Administrering
Thiotepa Riemser infusjonsoppløsning må inspiseres visuelt for partikler før administrering. Oppløsninger med bunnfall må kasseres. Før og etter hver infusjon må den intravenøse kateterslangen skylles med omtrent 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning.
Infusjonsvæsken må administreres til pasienter ved bruk av et infusjonssett utstyrt med et 0,2 mikrometer filter. Filtrering endrer ikke oppløsningens styrke.

Destruksjon
Thiotepa Riemser er kun til engangsbruk.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mars 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tiotepa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

Skal brukes innen 8 timer etter rekonstituering ved oppbevaring i kjøleskap.
Skal brukes innen 24 timer etter fortynning ved oppbevaring i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres avkjølt (2–8°C). Skal ikke fryses.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1536/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat
tiotepa
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Cytostatikum

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

15 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tiotepa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

Skal brukes innen 8 timer etter rekonstituering ved oppbevaring i kjøleskap.
Skal brukes innen 24 timer etter fortynning ved oppbevaring i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1536/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat
tiotepa
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Cytostatikum

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

tiotepa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Thiotepa Riemser er og hva det brukes mot

Thiotepa Riemser inneholder virkestoffet tiotepa, som hører til en gruppe legemidler kalt alkylerende midler.

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

2. Hva du må vite før du bruker Thiotepa Riemser

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

Advarsler og forsiktighetsregler
Du må informere legen din hvis du har:
- lever- eller nyreproblemer,
- hjerte- eller lungeproblemer,
- krampeanfall (epilepsi), eller har hatt dette tidligere (hvis du blir behandlet med fenytoin eller fosfenytoin)

Fordi Thiotepa Riemser ødelegger benmargsceller ansvarlig for å produsere blodceller, vil regelmessige blodprøver tas under behandling for å sjekke antall blodceller. For å forebygge og behandle infeksjoner vil du bli gitt antiinfektiva.

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

Andre legemidler og Thiotepa Riemser
Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Snakk med lege før du tar Thiotepa Riemser dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Du må ikke bruke Thiotepa Riemser under graviditet.

Både kvinner og menn som bruker Thiotepa Riemser, må bruke sikre prevensjonsmidler under behandling. Mannlige pasienter bør ikke bli far til et barn under behandlingen og i løpet av det første året etter at behandlingen er avsluttet.

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

Thiotepa Riemser kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet. Mannlige pasienter bør søke råd for sædkonservering før behandlingen starter.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er sannsynlig at visse bivirkninger av tiotepa, som svimmelhet, hodepine og tåkesyn, kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom du merker noen slike bivirkninger må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Thiotepa Riemser

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

De mest alvorlige bivirkningene av behandling med Thiotepa Riemser eller transplantasjonen kan omfatte:
- redusert antall sirkulerende blodceller (tiltenkt virkning av legemidlet for å forberede deg på din transplantatinfusjon)
- infeksjon
- leverforstyrrelser, inkludert blokkering av en levervene
- transplantatet angriper kroppen din (transplantat-mot-vert-sykdom)
- problemer med å puste (respirasjonskomplikasjoner)

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

Andre bivirkninger av Thiotepa Riemser, som kan forekomme med en bestemt hyppighet, er angitt som følger:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 mennesker)
- økt mottakelighet for infeksjon
- betennelse i hele kroppen (sepsis)
- redusert antall hvite blodceller, blodplater og røde blodceller (anemi)
- de transplanterte cellene angriper kroppen din (transplantat-mot-vert-sykdom)
- svimmelhet, hodepine, tåkesyn
- ukontrollert skjelving i kroppen (konvulsjon)
- følelse av kribling, prikking eller nummenhet (parastesi)
- delvis tap av bevegelse
- hjertestans
- kvalme, oppkast, diaré
- betennelse i slimhinnene i munnen (mukositt)
- irritert mage, spiserør, tarmer
- betennelse i tykktarmen
- anoreksi, nedsatt appetitt
- høyt glukoseinnhold i blodet
- hudutslett, kløe, flassing
- pigmentforstyrrelser (må ikke forveksles med gulsott – se nedenfor)
- rødhet i huden (erytem)
- hårtap
- rygg- og buksmerter, smerter
- muskel- og leddsmerter
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet (arytmi)
- betennelse i lungevevet
- forstørret lever
- endret organfunksjon
- blokkering av en levervene (venookklusiv leversykdom)
- gulfarging av huden og øynene (gulsott)
- nedsatt hørsel
- lymfeblokkering
- høyt blodtrykk
- økte lever-, nyre-, og fordøyelsesenzymer
- unormale nivåer av elektrolytter i blodet
- vektøkning
- feber, generell svakhet, frysninger
- blødninger
- neseblødning
- generelle hevelser på grunn av væskeansamling (ødem)
- smerte eller betennelse ved injeksjonsstedet
- øyekatarr (konjunktivitt)
- nedsatt antall spermceller
- vaginal blødning
- manglende menstruasjon (amenoré)
- hukommelsestap
- forsinkelse i vekt- og høydeøkning
- blæredysfunksjon
- underproduksjon av testosteron
- utilstrekkelig produksjon av skjoldbrukshormon
- utilstrekkelig aktivitet i hypofysen
- forvirring

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 mennesker)
- angst, forvirring
- unormal utbuling i en av pulsårene i hjernen (intrakranial aneurisme)
- økt kreatininnivå
- allergiske reaksjoner

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

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 mennesker)
- betennelse i og avflassing av huden (erytroderm psoriasis)
- sinnsforvirring, nervøsitet, hallusinasjoner, opphisselse
- magesår
- betennelse i hjertets muskelvev (myokarditt)
- unormal hjertetilstand (kardiomyopati)

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

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Thiotepa Riemser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Ikke bruk dette legemidlet etter utløpsdatoen, som vises på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Thiotepa Riemser

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
- Virkestoff er tiotepa. Ett hetteglass inneholder 15 mg tiotepa. Etter rekonstituering vil hver ml inneholde 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
- Virkestoff er tiotepa. Ett hetteglass inneholder 100 mg tiotepa. Etter rekonstituering vil hver ml inneholde 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

- Thiotepa Riemser inneholder ingen andre innholdsstoffer.

Hvordan Thiotepa Riemser ser ut og innholdet i pakningen

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser er et hvitt krystallinsk pulver som leveres i et hetteglass med 15 mg tiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser er et hvitt krystallinsk pulver som leveres i et hetteglass med 100 mg tiotepa.

Hver eske inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

BRUKSANVISNING FOR KLARGJØRING

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tiotepa

Les denne bruksanvisningen før klargjøring og administrering av Thiotepa Riemser.

1. PRESENTASJON

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser leveres som 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser leveres som 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Thiotepa Riemser må rekonstitueres og fortynnes før administrering.

2. SPESIELLE FOROLDSREGLER FOR DESTRUKSJON OG ANNEN HÅNDTERING

Generelt
Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft bør overveies. Alle overflyttingsprosedyrer krever streng fastholdelse av aseptiske teknikker, helst med bruk av en vertikal laminær avtrekkshette.
Som med andre cytotoksiske blandinger må forsiktighet utvises ved håndtering og preparering av Thiotepa Riemser oppløsninger for å unngå utilsiktet kontakt med hud eller slimhinner. Lokale reaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering til tiotepa kan forekomme. Det anbefales å bruke hansker når oppløsningen for infusjonsvæske klargjøres. Dersom tiotepa-oppløsningen utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann. Dersom tiotepa utilsiktet kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann.

Beregning av dosen av Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser administreres i forskjellige doser i kombinasjon med andre kjempterapeutiske legemidler hos pasienter før konvensjonell hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HPCT) for hematologiske sykdommer eller solide tumorer.
Doseringen av Thiotepa Riemser rapporteres, hos voksne og pediatriske pasienter, i henhold til hva slags HPCT (autolog eller allogen) og sykdom.

Dosering hos voksne

AUTOLOG HPCT

Hematologiske sykdommer

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

LYMFOM
Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert fra 2 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
LYMFOM I SENTRALNERVESYSTEMET (CNS)
Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
MULTIPPELT MYELOM
Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i én eller to infusjoner daglig, administrert fra 2 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
BRYSTKREFT
Den anbefalte dosen er fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert fra 3 til 5 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
CNS-TUMORER
Den anbefalte dosen er fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) delt opp i én eller to infusjoner daglig, administrert fra 3 til 4 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
OVARIEKREFT
Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før autolog HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 500 mg/m² (13,51 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
GERMINALCELLETUMORER
Den anbefalte dosen er fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i én eller to infusjoner daglig, administrert fra 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
LYMFOM
Den anbefalte dosen ved lymfom er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

MULTIPPELT MYELOM
Den anbefalte dosen er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 185 mg/m² (5 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
LEUKEMI
Den anbefalte dosen er fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) delt opp i én eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 2 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 555 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
TALASSEMI
Den anbefalte dosen er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig, administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 370 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

Dosering hos pediatriske pasienter

AUTOLOG HPCT

Solide tumorer

Den anbefalte dosen ved solide tumorer er fra 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 2 til 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
CNS-TUMORER
Den anbefalte dosen er fra 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før autolog HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den totale maksimale samlede dosen på 1050 mg/m² (42 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

ALLOGEN HPCT

Hematologiske sykdommer

Den anbefalte dosen ved hematologiske sykdommer er fra 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) delt opp i én eller to infusjoner daglig, administrert i 1 til 3 fortløpende dager før allogen HPCT, avhengig av kombinasjonen med andre kjemoterapeutiske legemidler, og uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
LEUKEMI
Den anbefalte dosen er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
TALASSEMI
Den anbefalte dosen er fra 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to infusjoner daglig administrert før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
REFRAKTÆR CYTOPENI
Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 3 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 375 mg/m² (15 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.
ARVELIGE SYKDOMMER
Den anbefalte dosen er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som én enkel infusjon daglig, administrert i 2 fortløpende dager før allogen HPCT, uten å overskride den samlede maksimale dosen på 250 mg/m² (10 mg/kg) i løpet av hele kondisjoneringsbehandlingen.

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

Rekonstituering

Thiotepa Riemser 15 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser må rekonstitueres med 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker.
Bruk en sprøyte med nål, og trekk aseptisk opp 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Thiotepa Riemser må rekonstitueres med 10 ml vann til injeksjonsvæsker.
Bruk en sprøyte med nål, og trekk aseptisk opp 10 ml vann til injeksjonsvæsker.

Injiser innholdet i sprøyten inn i hetteglasset gjennom gummiproppen.
Fjern sprøyten og nålen og bland for hånd ved gjentatte omvendinger.
Kun fargeløse oppløsninger, uten partikler, må brukes. Rekonstituerte oppløsninger kan av og til være melkehvite; slike oppløsninger kan fortsatt administreres.

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

Administrering
Thiotepa Riemser infusjonsoppløsning må inspiseres visuelt for partikler før administrasjon.
Oppløsninger med bunnfall må kasseres.

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

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

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

Destruksjon
Thiotepa Riemser er kun til engangsbruk.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.