BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska med pulver innehåller 15 mg tiotepa.
Efter beredning med 1,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml lösning 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska med pulver innehåller 100 mg tiotepa.
Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml lösning 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thiotepa Riemser är avsett, tillsammans med andra kemoterapeutiska läkemedel:

- med eller utan helkroppsbestrålning, som konditioneringsbehandling före allogen eller autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) för vuxna eller barn med hematologiska sjukdomar
- när högdoskemoterapi med HSCT anses vara en lämplig behandling av solida tumörer hos vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administrering av Thiotepa Riemser måste ske under övervakning av läkare med erfarenhet av konditioneringsbehandling före hematopoetisk stamcellstransplantation.

Dosering

Thiotepa Riemser administreras i olika doser i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel, till patienter med hematologiska sjukdomar eller solida tumörer före HSCT.

Doseringen för Thiotepa Riemser delas in i vuxna och barn efter typ av HSCT (autolog eller allogen) och sjukdom.

Vuxna

AUTOLOG HSCT

Hematologiska sjukdomar

Den rekommenderade dosen vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) och 300 mg/m^2/dag (8,10 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 till 4 på varandra följande dagar före autolog HSCT, beroende på kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel. Total maximal kumulativ dos på 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) får ej överskridas under den tid som konditioneringsbehandlingen pågår.
LYMFOM
Den rekommenderade dosen varierar mellan 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) och 300 mg/m^2/dag (8,10 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 till 4 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
LYMFOM I CENTRALA NERVSYSTEMET (CNS)
Den rekommenderade dosen är 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 på varandra följande dagar före autolog HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
MULTIPELT MYELOM
Den rekommenderade dosen varierar mellan 150 mg/m^2/dag (4,05 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

Solida tumörer

Den rekommenderade dosen vid solida tumörer varierar mellan 120 mg/m^2/dag (3,24 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 2 till 5 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
BRÖSTCANCER
Den rekommenderade dosen varierar mellan 120 mg/m^2/dag (3,24 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 till 5 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
CNS-TUMÖRER
Den rekommenderade dosen varierar mellan 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 3 till 4 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
ÄGGSTOCKSCANCER
Den rekommenderade dosen är 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 på varandra följande dagar före autolog HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
KÖNSCELLSTUMÖRER
Den rekommenderade dosen varierar mellan 150 mg/m^2/dag (4,05 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ALLOGEN HSCT

Hematologiska sjukdomar

Den rekommenderade dosen vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) till 481 mg/m^2/dag (13 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 1 till 3 på varandra följande dagar före allogen HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 555 mg/m^2 (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
LYMFOM
Den rekommenderade dosen vid lymfom är 370 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
MULTIPELT MYELOM
Den rekommenderade dosen är 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 185 mg/m^2 (5 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
LEUKEMI
Den rekommenderade dosen varierar mellan 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) och 481 mg/m^2/dag (13 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 1 till 2 på varandra följande dagar före allogen HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 555 mg/m^2 (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
TALASSEMI
Den rekommenderade dosen är 370 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

Pediatrisk population

AUTOLOG HSCT

Solida tumörer

Den rekommenderade dosen vid solida tumörer varierar mellan 150 mg/m^2/dag (6 mg/kg/dag) och 350 mg/m^2/dag (14 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 till 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
CNS-TUMÖRER
Den rekommenderade dosen varierar mellan 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) och 350 mg/m^2/dag (14 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ALLOGEN HSCT

Hematologiska sjukdomar

Den rekommenderade dosen vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 1 till 3 på varandra följande dagar före allogen HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 375 mg/m^2 (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

LEUKEMI
Den rekommenderade dosen är 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
TALASSEMI
Den rekommenderade dosen är mellan 200 mg/m^2/dag (8 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
REFRAKTÄR CYTOPENI
Den rekommenderade dosen är 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 375 mg/m^2 (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
ÄRFTLIGA SJUKDOMAR
Den rekommenderade dosen är 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 på varandra följande dagar före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.
SICKLECELLANEMI
Den rekommenderade dosen är 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion
Inga studier på patienter med nedsatt njurfunktion har utförts. Eftersom tiotepa och dess metaboliter utsöndras i liten grad i urinen rekommenderas inte dosjustering till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas dock (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Tiotepa har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom tiotepa huvudsakligen metaboliseras via levern måste försiktighet iakttas när tiotepa ges till patienter med nedsatt leverfunktion, särskilt vid kraftigt nedsatt funktion. Dosjustering rekommenderas inte vid övergående förändringar i levervärden (se avsnitt 4.4).

Äldre
Administreringen av tiotepa har inte studerats specifikt hos äldre patienter. I kliniska studier fick en andel patienter från 65 år och äldre samma kumulativa dos som övriga patienter. Ingen dosjustering ansågs vara nödvändig.

Administreringssätt

Thiotepa Riemser är avsett för intravenös användning. Det måste administreras av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal som intravenös infusion under 2-4 timmar via en central venkateter.

Varje injektionsflaska med 15 mg tiotepa måste före administrering beredas med 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Varje injektionsflaska med 100 mg tiotepa måste före administrering beredas med 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Den totala volymen av beredda injektionsflaskor som ska administreras bör därefter spädas ut med 500 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 procent) för injektion före administrering (1 000 ml om dosen är högre än 500 mg). För pediatriska patienter, om dosen är lägre än 250 mg, kan en lämplig volym av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 procent) för injektion användas för att uppnå en slutlig Thiotepa Riemser-koncentration mellan 0,5 och 1 mg/ml. Anvisningar om beredning och ytterligare spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet
Lokala reaktioner i samband med oavsiktlig exponering för tiotepa kan förekomma. Därför rekommenderas det att handskar används vid beredning av infusionslösningen. Om lösningen med tiotepa oavsiktligt kommer i kontakt med huden måste den omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten. Om tiotepa oavsiktligt kommer i kontakt med slemhinnorna måste de spolas noggrant med vatten (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen.
Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
Samtidig användning av vaccin mot gula febern och levande virala eller bakteriella vacciner (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

En uttalad myelosuppression som ses hos alla patienter som konsekvens av behandling med tiotepa vid rekommenderad dos och rekommenderat dosintervall. Allvarlig granulocytopeni, trombocytopeni, anemi eller någon kombination av dessa kan förekomma. Blodstatus, inklusive differentialräkning av leukocyter och antal trombocyter måste kontrolleras ofta under behandlingen och fram till dess att återhämtning skett. Transfusion av trombocyter och erytrocyter, liksom behandling med tillväxtfaktorer som granulocytkolonstimulerande faktor (G-CSF), ska användas vid medicinskt behov. Daglig kontroll av antalet leukocyter och trombocyter rekommenderas under behandling med tiotepa och efter transplantation under minst 30 dagar.

Profylaktiskt eller empiriskt användande av medel mot infektioner orsakade av bakterier, svamp eller virus ska övervägas för förebyggande och behandling av infektioner under perioden med neutropeni.

Tiotepa har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom tiotepa huvudsakligen metaboliseras via levern måste försiktighet iakttas när tiotepa ges till patienter med nedsatt leverfunktion, särskilt vidkraftigt nedsatt funktion. Vid behandling av dessa patienter rekommenderas att serumtransaminas, alkalisk fosfatas och bilirubin kontrolleras regelbundet efter transplantationen för att tidigt upptäcka levertoxicitet.

Patienter som tidigare fått strålbehandling, motsvarande tre cykler eller mer av kemoterapi, eller tidigare stamcellstransplantation kan löpa ökad risk för venös ocklusiv leversjukdom (se avsnitt 4.8).

Försiktighet måste iakttas hos patienter med tidigare hjärtsjukdomar och hjärtfunktionen måste kontrolleras regelbundet hos patienter som får tiotepa.

Försiktighet måste iakttas hos patienter med tidigare njursjukdomar och regelbundna kontroller av njurfunktionen ska övervägas under behandling med tiotepa.

Tiotepa kan orsaka lungtoxicitet som kan vara additiv till effekten av andra cytotoxiska medel (busulfan, fludarabin och cyklofosfamid) (se avsnitt 4.8).

Tidigare strålbehandling av hjärnan eller kraniospinal strålning kan bidra till svåra toxiska reaktioner (t.ex. encefalopati).

Den ökade risken för sekundär malignitet med tiotepa, känt för att vara cancerframkallande hos människor, måste förklaras för patienten.

Samtidig användning av levande försvagade vacciner (med undantag för vaccin mot gula febern), fenytoin och fosfenytoin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Tiotepa får inte administreras samtidigt med cyklofosfamid när båda läkemedlen förekommer under samma konditioneringsbehandling. Thiotepa Riemser måste alltid ges efter avslutad infusion med cyklofosfamid (se avsnitt 4.5).

Vid samtidig användning av tiotepa och CYP2B6- eller CYP3A4-hämmare bör patienterna undergå noggrann klinisk undersökning (se avsnitt 4.5).

Som de flesta alkylerande medel kan tiotepa leda till nedsatt fertilitet hos både män och kvinnor. Män bör ansöka om frysförvaring av spermier före behandlingen och bör inte avla barn under behandlingen och upp till ett år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika interaktioner med tiotepa
Levande virala eller bakteriella vacciner får inte ges till patienter som får immunsuppressiva kemoterapeutiska medel och vaccinationen får tidigast ske tre månader efter avslutad behandling.

Tiotepa tycks metaboliseras av CYP2B6 och CYP3A4. Samtidig administrering med CYP2B6-hämmare (t.ex. klopidogrel och tiklopidin) eller CYP3A4-hämmare (t.ex. azol-antimykotika, makrolider som erytromycin, klaritromycin, telitromycin samt proteashämmare) kan öka plasmakoncentrationerna av tiotepa och eventuellt sänka koncentrationerna av den aktiva metaboliten TEPA. Samtidig administrering med inducerare av Cytokrom P450 (som rifampin, karmazebin, fenobarbital) kan öka metabolismen av tiotepa och leda till ökade plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten. Under samtidig användning av tiotepa och dessa läkemedel bör patienterna därför undergå noggranna kliniska undersökningar.

Tiotepa är en svag hämmare av CYP2B6 och kan därför eventuellt öka plasmakoncentrationerna av ämnen som metaboliseras via CYP2B6, såsom ifosfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz och cyklofosfamid. CYP2B6 katalyserar den metaboliska omvandlingen av cyklofosfamid till dess aktiva form 4-hydroxycyklofosfamid (4-OHCP) och samtidig administrering av tiotepa kan därför leda till minskade koncentrationer av det aktiva 4-OHCP. Därför måste kliniska undersökningar genomföras under samtidig användning av tiotepa och dessa läkemedel.

Samtidig användning kontraindiceras
Vaccin mot gula febern: risk för fatal generaliserad vaccinframkallad sjukdom.

Generellt får inte levande virala eller bakteriella vacciner ges till patienter som får immunsuppressiva kemoterapeutiska medel och vaccinationen får tidigast ske tre månader efter avslutad behandling.

Samtidig användning rekommenderas inte
Levande försvagade vacciner (med undantag för vaccin mot gula febern): risk för systemisk, potentiellt livshotande sjukdom. Risken ökar hos personer som redan är immunsupprimerade av den bakomliggande sjukdomen.

Om möjligt bör ett inaktiverat virusvaccin istället användas (polio).

Fenytoin: risk för förvärrade kramper som ett resultat av minskad tarmabsorption av fenytoin på grund av cytotoxiska läkemedel eller ökad risk för toxicitet eller minskad effekt av det cytotoxiska läkemedlet beroende på ökad hepatisk metabolism av fenytoin.

Samtidig användning bör övervägas
Ciklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppression med risk för lymfproliferation.

Alkylerande kemoterapeutiska medel, inklusive tiotepa, hämmar pseudokolinesteras i plasma med mellan 35 procent och 70 procent. Effekten av succinylkolin kan förlängas med mellan 5 och 15 minuter.

Tiotepa får inte administreras samtidigt med cyklofosfamid när båda läkemedlen förekommer under samma konditioneringsbehandling. Thiotepa Riemser måste alltid ges efter avslutad infusion med cyklofosfamid.

Samtidig användning av tiotepa och andra myelosuppressiva eller myelotoxiska medel (dvs. cyklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) kan potentiera risken för hematologiska biverkningar på grund av att toxicitetsprofilerna för dessa läkemedel överlappar varandra.

Interaktion som är gemensam för alla cytotoxiska läkemedel
På grund av en ökning av den trombotiska risken hos patienter med malignitet är antikoagulationsbehandling vanligt förekommande. På grund av den höga intraindividuella variabiliteten när det gäller koagulation under malignitet, samt risken för interaktion mellan orala antikoagulationsmedel och kemoterapi mot cancer, krävs vid behandling av patienter med orala antikoagulationsmedel tätare kontroller av INR-värden (International Normalised Ratio).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor
Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och ett graviditetstest ska göras innan behandlingen påbörjas. Män bör inte avla barn under behandlingen och upp till ett år efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Graviditet
Det finns inga data från användningen av tiotepa hos gravida kvinnor. I prekliniska studier har tiotepa, liksom de flesta alkylerande medel, rapporterats orsaka embryofetal dödlighet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Därför kontraindiceras tiotepa under graviditet.

Amning
Det är okänt om tiotepa/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. På grund av dess farmakologiska egenskaper och potentiella toxicitet för ammade nyfödda/spädbarn kontraindiceras amning under behandling med tiotepa.

Fertilitet
Som de flesta alkylerande medel kan tiotepa leda till nedsatt fertilitet hos både män och kvinnor. Män bör ansöka om frysförvaring av spermier före behandlingen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Thiotepa Riemser har enpåtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det är sannolikt att vissa biverkningar av tiotepa såsom yrsel, huvudvärk och dimsyn kan påverka dessa funktioner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten av tiotepa har undersökts genom en granskning av rapporterade biverkningar i publicerade data från kliniska studier. I dessa studier fick totalt 6 588 vuxna och 902 barn tiotepa för konditioneringsbehandling före hematopoetisk stamcellstransplantation.

Allvarlig toxicitet som omfattar det hematologiska systemet, levern och andningssystemet ansågs vara förväntade konsekvenser av konditioneringsregimen och transplantationsprocessen. Dessa inkluderar infektion och transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD) som, trots att de inte var direkt relaterade, var huvudorsakerna till morbiditet och mortalitet, särskilt vid allogen HSCT.
De vanligaste biverkningarna som rapporterades vid olika konditioneringsbehandlingar med tiotepa var: infektioner, cytopeni, akut GVHD och kronisk GVHD, sjukdomar i magtarmkanalen, hemorragisk cystit och slemhinneinflammation.

Leukoencefalopati
Fall av leukoencefalopati har iakttagits efter behandling med tiotepa hos vuxna och barn som tidigare fått multipel kemoterapi, inklusive metotrexat och strålbehandling. En del fall hade dödlig utgång.

Lista över biverkningar i tabellform

Vuxna

Biverkningar som åtminstone möjligen kan anses vara kopplade till konditioneringsbehandling med tiotepa och som rapporterats hos vuxna som fler än ett isolerat fall, anges här nedan enligt klassificering av organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna av biverkningar definieras som: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	**Mycket vanlig**	**Vanlig**	**Mindre vanlig**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer	Ökad infektionsmottaglighet Sepsis		Septisk chock	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Behandlings-relaterad sekundär malignitet		
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni			
Immunsystemet	Akut transplantat-mot-värdsjukdom Kronisk transplantat-motvärdsjukdom	Överkänslighet		
Endokrina systemet		Hypopituitarism		
Metabolism och nutrition	Anorexi Nedsatt aptit Hyperglykemi			
Psykiska störningar	Förvirringstillstånd Förändringar i psykiskt tillstånd	Ångest	Delirium Ängslan Hallucinationer Rastlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Dimsyn Encefalopati Kramp Parestesi	Hjärnaneurysm Extrapyradimala störningar Kognitiva störningar Hjärnblödning		Leuko-encefalopati
Ögon	Bindhinne-inflammation	Grå starr		

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel Ototoxicitet Tinnitus			
Hjärtat	Arytmi	Takykardi Hjärtsvikt	Kardymyopati Myokardit	
Blodkärl	Lymfödem Hypertoni	Blödning Emboli		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Idiopatiskt pneumonisyndrom Epistaxis	Lungödem Hosta Pneumonit	Hypoxi	
Magtarmkanalen	Illamående Stomatit Esofagit Kräkningar Diarré Dyspepsi Buksmärta Tarmkatarr Kolit	Förstoppning Perforation i magtarmkanalen Ileus	Sår i magtarm-kanalen	
Lever och gallvägar	Venös ocklusiv leversjukdom Leverförstoring Gulsot			
Hud och subkutan vävnad	Utslag Klåda Håravfall	Hudrodnad	Pigmenterings-rubbningar Erytrodermisk psoriasis	Allvarliga toxiska hud-reaktioner inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Myalgi Ledvärk			
Njurar och urinvägar	Hemorragisk cystit	Dysuri Oliguri Njursvikt Cystit Hematuri		
Reproduktions-organ och bröstkörtel	Azoospermi Utebliven menstruation Vaginalblödning	Klimakteriella besvär Infertilitet hos kvinnor Infertilitet hos män		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Pyrexi (feber) Asteni Frossa Generaliserat ödem Inflammation vid injektionsstället	Multiorgansvikt Smärta		

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
	Smärta vid injektionsstället Slemhinne-inflammation			
Undersökningar	Ökad vikt Förhöjt blodbilirubin Förhöjda transminaser Förhöjt blodamylas	Förhöjt blodkreatinin Förhöjt blodurea Förhöjt gammaglutamyl-transferas Förhöjd alkalinfosfatas i blodet Förhöjt aspartatamino-transferas		

Pediatrisk population

Biverkningar som åtminstone möjligen kan anses vara kopplade till konditioneringsbehandling med tiotepa och som rapporterats hos barn som fler än ett isolerat fall, anges här nedan enligt klassificering av organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna av biverkningar definieras som: mycket vanliga (≥1/10), vanliga, (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Ökad infektionsmottaglighet Sepsis	Trombocytopen purpura	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Behandlingsrelaterad sekundär malignitet	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni		
Immunsystemet	Akut transplantat-mot-värdsjukdom Kronisk transplantat-mot-värdsjukdom		
Endokrina systemet	Hypopituitarism Hypogonadism Hypotyreos		
Metabolism och nutrition	Anorexi Hyperglykemi		
Psykiska störningar	Förändringar i psykiskt tillstånd	Psykisk störning på grund av ett allmänt medicinskt tillstånd	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Encefalopati Kramp Hjärnblödning Försämrat minne Partiell förlamning	Ataxi	Leukoencefalopati
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel		
Hjärtat	Hjärtstopp	Kardiovaskulär insufficiens Hjärtsvikt	
Blodkärl	Blödning	Hypertoni	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Pneumonit	Idiopatiskt pneumonisyndrom Lungblödning Lungödem Epistaxis Hypoxi Andningsstillestånd	Pulmonell arteriell hypertension
Magtarmkanalen	Illamående Stomatit Kräkningar Diarré Buksmärta	Tarmkatarr Tarmvred	
Lever och gallvägar	Venös ocklusiv leversjukdom	Leversvikt	
Hud och subkutan vävnad	Utslag Hudrodnad Deskvamation Pigmenteringsrubbningar		Allvarliga toxiska hudreaktioner inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Hämmad tillväxt		
Njurar och urinvägar	Urinblåsrubbningar	Njursvikt Hemorragisk cystit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexi (feber) Slemhinneinflammation Smärta Multiorgansvikt		
Undersökningar	Förhöjt blodbilirubin Förhöjda transminaser Förhöjt blodkreatinin Förhöjt aspartataminotransferas Förhöjt alaninaminotransferas	Förhöjt blodurea Onormala värden av serumelektrolyter Förhöjd prototrombintidskvot	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med tiotepa. De viktigaste biverkningarna som förväntas vid överdosering är myeloablation och pancytopeni.
Det finns ingen känd antidot mot tiotepa.

Hematologisk status måste kontrolleras noggrant och omfattande stödbehandling sättas in utifrån medicinskt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatika/cytotoxiska medel, akylerande medel, ATC-kod: L01AC01

Verkningsmekanism
Tiotepa är ett polyfunktionellt cytotoxiskt medel som är kemiskt och farmakologiskt besläktat med kvävesenap. Den radiomimetiska effekten av tiotepa anses uppstå genom frisättningen av etyleniminradikaler som, liksom vid strålbehandling, orsakar brott på DNA-kedjorna, t.ex. genom alkylering av guanin vid N-7, och då bryter kopplingen mellan purinbasen och sockret och frigör alkylerad guanin.

Klinisk effekt och säkerhet
Konditioneringsbehandlingen måste åstadkomma cytoreduktion och i bästa fall utrota sjukdomen. Benmärgsablation är den dosbegränsande toxiciteten hos tiotepa vilket medger betydande dosupptrappning genom infusion av autolog HSCT. När det gäller allogen HSCT måste konditioneringsbehandlingen vara tillräckligt immunsuppressiv och myeloablativ för att kunna bekämpa en värdreaktion mot transplantatet. På grund av tiotepas goda myeloablativa egenskaper förbättras mottagarens immunsuppression och myeloablation vilket gynnar engraftment. Detta kompenserar för förlusten av GVHD-relaterade GVL-effekter. Som alkylerande medel ger tiotepa den kraftigaste hämningen av tumörtillväxt *in vitro* med den minsta ökningen av läkemedelskoncentration. På grund av frånvaro av extramedullär toxicitet trots dosupptrappning över myelotoxiska doser, har tiotepa i årtionden använts i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel före autolog och allogen HSCT.
Här följer en sammanfattning av resultaten av de publicerade kliniska studier som ger stöd för tiotepas effekt:

AUTOLOG HSCT
Hematologiska sjukdomar
Engraftment: Konditioneringsbehandlingar med tiotepa har påvisats vara myeloablativa.
Sjukdomsfri överlevnad: Har rapporterats vara 43 procent efter fem år, vilket bekräftar att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter autolog HSCT är framgångsrika behandlingsstrategier vid behandling av patienter med hematologiska sjukdomar.
Återfall: I alla konditioneringsbehandlingar med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 60 procent eller lägre, vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt. I vissa av de granskade konditioneringsbehandlingarna rapporterades även andelen återfall vara lägre än 60 procent efter 5 år.
Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 29 procent och 87 procent med en uppföljning som varierade mellan 22 och 63 månader.
Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och *transplantationsrelaterad mortalitet (TRM)*: Rapporterade värden för RRM var mellan 2,5 procent och 29 procent. Rapporterade värden för TRM var mellan 0 procent och 21 procent efter 1 år, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för autolog HSCT hos vuxna med hematologiska sjukdomar.
Solida tumörer
Engraftment: Konditioneringsbehandlingar med tiotepa har påvisats vara myeloablativa.

Sjukdomsfri överlevnad: De rapporterade procenttalen med uppföljningstid efter drygt 1 år bekräftar att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter autolog HSCT är effektiva val vid behandling av patienter med solida tumörer.
Återfall: I alla konditioneringsbehandlingar med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 60 procent eller lägre, vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt. I vissa fall rapporterades andelen återfall vara 35 procent och 45 procent vid 5 respektive 6 år.
Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 30 procent och 87 procent med en uppföljning som varierade mellan 11,7 och 87 månader.
Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och *transplantationsrelaterad mortalitet (TRM)*: Rapporterade värden för RRM var mellan 0 procent och 2 procent. Rapporterade värden för TRM var mellan 0 procent och 7,4 procent, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för autolog HSCT hos vuxna med solida tumörer.

ALLOGEN HSCT
Hematologiska sjukdomar
Engraftment: En lyckad engraftment uppnåddes (92-100 procent) i alla rapporterade konditioneringsbehandlingar och ansågs inträffa inom förväntat tidsintervall. Slutsatsen blir därför att konditioneringsbehandlingar med tiotepa är myeloablativa.
GvHD (transplantat-mot-värdsjukdom): Alla granskade konditioneringsbehandlingar gav en garanterat låg förekomst av akut GvHD grad III-IV (mellan 4 procent och 24 procent).
S*jukdomsfri överlevnad:* De rapporterade procenttalen med uppföljningstid mellan drygt 1 år och 5 år bekräftar att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter allogen HSCT är effektiva val vid behandling av patienter med hematologiska sjukdomar.
Återfall: I alla konditioneringsbehandlingar med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 40 procent eller lägre (vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt). I vissa fall rapporterades även andelen återfall vara lägre än 40 procent efter 5 och 10 år.
Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 31 procent och 81 procent med en uppföljning som varierade mellan 7,3 och 120 månader.
Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och *transplantationsrelaterad mortalitet (TRM)*: Låga värden rapporterades, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandlingar med tiotepa för allogen HSCT hos vuxna med hematologiska sjukdomar.

Pediatrisk population

AUTOLOG HSCT
Solida tumörer
Engraftment: En lyckad engraftment har uppnåtts i alla rapporterade konditioneringsbehandlingar med tiotepa.
Sjukdomsfri överlevnad: Vid en uppföljning mellan 36 och 57 månader låg den sjukdomsfria överlevnaden mellan 46 procent och 70 procent i de rapporterade studierna. Med hänsyn till att alla patienter hade behandlats för solida högrisktumörer bekräftar den sjukdomsfria överlevnaden att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter autolog HSCT är framgångsrika behandlingsstrategier vid behandling av barn med solida tumörer.
Återfall: I alla rapporterade konditioneringsbehandlingar med tiotepa låg andelen återfall vid 12 till 57 månader mellan 33 procent och 57 procent. Med hänsyn till att alla patienter lider av sjukdomsåterkomst eller solida tumörer med dålig prognos ger dessa andelar stöd för att konditioneringsregimerna som baseras på tiotepa är effektiva.
Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 17 procent och 84 procent med en uppföljning som varierade mellan 12,3 och 99,6 månader.
Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och *transplantationsrelaterad mortalitet (TRM)*: Rapporterade värden för RRM låg mellan 0 procent och 26,7 procent. Rapporterade värden för TRM låg mellan 0 procent och 18 procent vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för autolog HSCT hos barn med solida tumörer.

ALLOGEN HSCT
Hematologiska sjukdomar
Engraftment: En lyckad engraftment har uppnåtts i alla granskade konditioneringsregimer med tiotepa med en lyckandefrekvens mellan 96 procent och 100 procent. Den hematologiska återhämtningen skedde inom förväntat tidsintervall.
Sjukdomsfri överlevnad: Procentandelar mellan 40 procent och 75 procent med en uppföljning efter drygt 1 år rapporterades. Resultaten för den sjukdomsfria överlevnaden bekräftar att konditioneringsbehandling med tiotepa efter allogen HSCT är framgångsrika behandlingsstrategier vid behandling av barn med hematologiska sjukdomar.
Återfall: I alla rapporterade konditioneringsbehandlingar med tiotepa låg andelen återfall mellan 15 procent och 44 procent. Dessa data ger stöd för att konditioneringsregimer som baseras på tiotepa är effektiva för alla hematologiska sjukdomar.
Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 50 procent och 100 procent med en uppföljning som varierade mellan 9,4 och 121 månader.
Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och *transplantationsrelaterad mortalitet (TRM)*: Rapporterade värden för RRM låg mellan 0 procent och 2,5 procent. Rapporterade värden för TRM låg mellan 0 procent och 30 procent, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för allogen HSCT hos barn med hematologiska sjukdomar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Absorptionen av tiotepa från magtarmkanalen är osäker: instabilitet i sur miljö förhindrar oral administrering av tiotepa.

Distribution
Tiotepa är en mycket lipofil substans. Efter intravenös administrering passar den aktiva substansens plasmakoncentrationer in på en tvåkompartmentmodell med snabb distributionsfas. Tiotepas distributionsvolym är stor och har rapporterats ligga mellan 40,8 liter/m^2 och 75 liter/m^2, vilket indikerar distribution till totala kroppsvattnet. Tiotepas synbara distributionsvolym tycks vara oberoende av administrerad dos. Den andel som inte är bunden till plasmaproteiner är 70-90 procent. Obetydlig bindning av tiotepa till gammaglobulin och minimal albuminbindning (10-30 procent) har rapporterats.
Efter intravenös administrering är läkemedelsexponeringen i cerebrospinalvätska nästan ekvivalent med den som uppnås i plasma. Den genomsnittliga kvoten mellan AUC i cerebrospinalvätska och i plasma för tiotepa är 0,93. Koncentrationerna i cerebrospinalvätska och plasma av TEPA, den först rapporterade aktiva metaboliten av tiotepa, översteg koncentrationerna av modersubstansen.

Metabolism
Tiotepa genomgår snabb och omfattande levermetabolism och metaboliterna kan påvisas i urin inom 1 timme efter infusion. Metaboliterna är aktiva alkylerande substanser, men vilken roll de spelar i tiotepas antitumöreffekt återstår att klarlägga. Tiotepa genomgår oxidativ desulfurering via isoenzymfamiljerna cytokrom P450 CYP2B och CYP2A till den viktiga och aktiva metaboliten TEPA (trietylenfosforamid). Den totalt utsöndrade mängden tiotepa och dess identifierade metaboliter står för 54-100 procent av den totala alkylerande aktiviteten, vilket indikerar förekomst av andra alkylerande metaboliter. Vid omvandling av GSH-konjugat till N-acetylcysteinkonjugat bildas GSH, cysteinylglycin och cyteinkonjugat. Dessa metaboliter återfinns inte urinen och, om de bildas, utsöndras de troligtvis i gallan eller som intermediära metaboliter som snabbt omvandlas till tiotepa-merkapturat.

Eliminering
Total clearance av tiotepa låg mellan 11,4 och 23,2 liter/timme/m^2. Elimineringshalveringstiden varierade mellan 1,5 och 4,1 timmar. Alla de identifierade metaboliterna TEPA, monoklortepa och tiotepa-merkapturat utsöndras i urinen. Utsöndringen av tiotepa och TEPA i urinen är nästan fullständig efter 6 respektive 8 timmar. Det genomsnittliga utbytet av tiotepa och dess metaboliter i urin är 0,5 procent för oförändrat läkemedel och monoklortepa och 11 procent för TEPA och tiotepa-merkapturat.

Linjäritet/icke-linjäritet
Det finns inga tydliga bevis för någon mättnad av de metaboliska elimineringsmekanismerna vid höga doser av tiotepa.

Särskilda populationer

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för tiotepa i hög dos hos barn i åldern 2 till 12 år föreföll inte skilja sig från den farmakokinetik som rapporterats hos barn som fick 75 mg/m^2 eller vuxna som fick liknande doser.

Njurdysfunktion
Effekterna av njurdysfunktion på tiotepas eliminering har inte fastställts.

Leverdysfunktion
Effekterna av leverdysfunktion på tiotepas metabolism och eliminering har inte fastställts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga konventionella studier avseende akut toxicitet och allmäntoxicitet har genomförts.
Tiotepa har visat sig vara genotoxiskt *in vitro* och *in vivo*, och karcinogent hos mus och råtta.
Tiotepa visade sig försämra fertiliteten och störa spermatogenesen hos hanmöss, samt försämra ovariefunktionen hos honmöss. Det var teratogent hos mus och råtta, samt fetoletalt hos kanin. Dessa effekter observerades i doser som var lägre än dem som används hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Thiotepa Riemser är instabilt i surt medium.
Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: 18 månader

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: 24 månader

Efter beredning
Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har visats för 8 timmar vid förvaring vid 2 ºC-8 °C.

Efter spädning
Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har visats för 24 timmar vid förvaring vid 2 ºC-8 °C och för 4 timmar vid förvaring vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än vad som nämns ovan om spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 ºC-8 °C).
Får ej frysas.

För förvaringsförhållanden för färdigberedd och utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Klar injektionsflaska av typ I-glas med en bromobutylpropp, innehållande 15 mg tiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Klar injektionsflaska av typ I-glas med en bromobutylpropp, innehållande 100 mg tiotepa.

Förpackningsstorlek är 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Iordningställande av Thiotepa Riemser
Metoder för rätt hantering och kassering av cancerläkemedel måste beaktas. Alla överföringsförfaranden kräver att aseptiska tekniker noggrant följs, helst användning av en säkerhetshuv med laminärt luftflöde.
Liksom när det gäller andra cytotoxiska substanser, måste försiktighet iakttas vid hantering och beredning av lösningar av Thiotepa Riemser för att undvika oavsiktlig kontakt med hud eller slemhinnor. Lokala reaktioner associerade med oavsiktlig exponering för tiotepa kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas vid beredning av infusionsvätskan. Om tiotepalösningen oavsiktligt kommer i kontakt med huden, måste huden omedelbart och noggrant tvättas med tvål och vatten. Om tiotepa oavsiktligt kommer i kontakt med slemhinnor, måste de spolas med rikligt med vatten.

Beredning

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser måste blandas med 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.
Med hjälp av en spruta med fastsatt nål dras 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor upp med aseptisk teknik.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser måste blandas med 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.
Med hjälp av en spruta med fastsatt nål dras 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor upp med aseptisk teknik.

Injicera innehållet i sprutan i injektionsflaskan genom gummiproppen.
Avlägsna sprutan och nålen och blanda manuellt genom att vända injektionsflaskan upp och ned upprepade gånger.
Endast färglösa lösningar utan partiklar får användas. Beredd lösning kan ibland se opak ut, vilket är helt i sin ordning. Sådan lösning kan fortfarande administreras.

Ytterligare spädning i infusionspåsen
Den färdigberedda lösningen är hypoton och innan den administreras måste den spädas ytterligare med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) lösning för injektionsvätskor (1 000 ml om dosen överstiger 500 mg) eller med en lämplig volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att uppnå en slutlig Thiotepa Riemser-koncentration mellan 0,5 och 1 mg/ml.

Administrering
Infusionslösningen med Thiotepa Riemser ska inspekteras visuellt för kontroll av partiklar eller missfärgning före administrering. Lösningar som innehåller utfällning ska kasseras.
Före och efter varje infusion ska kvarkatetern spolas med ungefär 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) lösning för injektionsvätskor.
Infusionslösningen måste administreras till patienterna med hjälp av ett infusionsaggregat som är utrustat med ett 0,2 µm ”in-line”-filter. Filtrering förändrar inte lösningens verkningsförmåga.

Destruktion
Thiotepa Riemser är enbart avsett för engångsbruk.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 mars 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

HWI pharma services GmbH
Straßburger Str. 77
77767 Appenweier
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
tiotepa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 15 mg tiotepa. Efter beredning med 1,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml 10 mg tiotepa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Används inom 8 timmar efter beredning vid förvaring i kylskåp.
Används inom 24 timmar efter spädning vid förvaring i kylskåp.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2 ºC-8 °C). Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1536/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat
tiotepa
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Cytotoxiskt

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

15 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
tiotepa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 100 mg tiotepa. Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml 10 mg tiotepa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Används inom 8 timmar efter beredning vid förvaring i kylskåp.
Används inom 24 timmar efter spädning vid förvaring i kylskåp.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2 ºC-8 °C). Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1536/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat
tiotepa
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Cytotoxiskt

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

tiotepa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Thiotepa Riemser är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Thiotepa Riemser
3. Hur du använder Thiotepa Riemser
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Thiotepa Riemser ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Thiotepa Riemser är och vad det används för

Thiotepa Riemser innehåller den aktiva substansen tiotepa, som tillhör en grupp av läkemedel som kallas alkylerande medel.

Thiotepa Riemser används för att förbereda patienter för benmärgstransplantation. Det verkar genom att förstöra benmärgsceller. Detta gör det möjligt att transplantera nya benmärgsceller (hematopoetiska stamceller), som i sin tur gör det möjligt för kroppen att bilda friska blodkroppar.
Thiotepa Riemser kan användas av vuxna och barn och ungdomar.

2. Vad du behöver veta innan du använder Thiotepa Riemser

Använd inte Thiotepa Riemser
- om du är allergisk mot tiotepa
- om du är gravid eller tror att du kan vara gravid
- om du ammar
- om du får vaccination mot gula febern, levande virala och bakteriella vacciner.

Varningar och försiktighet
Du ska tala om för din läkare om du har:
- lever- eller njurproblem
- hjärt- eller lungproblem
- krampanfall (epilepsi) eller har haft sådana tidigare (om dessa behandlas med fenytoin eller fosfenytoin).

Eftersom Thiotepa Riemser förstör benmärgsceller som ansvarar för tillverkning av blodkroppar kommer du regelbundet lämna blodprover under behandling för kontroll av antalet blodkroppar.

För att förhindra och behandla infektioner kommer du att få läkemedel mot infektioner.

Thiotepa Riemser kan framkalla en annan typ av cancer i framtiden. Din läkare kommer att diskutera denna risk med dig.

Andra läkemedel och Thiotepa Riemser
Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet
Du måste tala om för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid innan du får Thiotepa Riemser. Du får inte använda Thiotepa Riemser under graviditet.

Både kvinnor och män som använder Thiotepa Riemser måste använda effektiva preventivmetoder under behandling. Manliga patienter ska inte avla barn under tiden de behandlas och året efter behandlingen har upphör.

Det är okänt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Som en försiktighetsåtgärd får kvinnor inte amma under behandling med Thiotepa Riemser.

Thiotepa Riemser kan försämra fruktsamheten hos män och kvinnor. Manliga patienter bör söka råd med att spara sperma innan behandling påbörjas.

Körförmåga och användning av maskiner
Det är sannolikt att vissa biverkningar av tiotepa såsom yrsel, huvudvärk och dimsyn kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du märker sådana biverkningar ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

3. Hur du använder Thiotepa Riemser

Din läkare kommer att beräkna dosen efter din kroppsyta eller vikt och din sjukdom.

Hur Thiotepa Riemser ges
Thiotepa Riemser ges av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal som en intravenös infusion (dropp i en ven) efter spädning av injektionsvätskan. Varje infusion pågår i 2-4 timmar.

Administreringsfrekvens
Du kommer att få dina infusioner var 12:e eller 24:e timme. Behandlingen kan pågå i upp till 5 dagar. Hur ofta infusionerna ges och hur lång behandlingen är beror på din sjukdom.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Thiotepa Riemser orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna av behandling med Thiotepa Riemser eller av transplantationen kan omfatta
- minskat antal cirkulerande blodkroppar (avsedd effekt av läkemedlet för att förbereda dig för din transplantationsinfusion)
- infektion
- rubbning av leverns funktion inklusive blockering av en ven i levern
- transplantatet angriper din kropp (transplantat-mot-värd-reaktion)
- andningskomplikationer.

Din läkare kommer att regelbundet kontrollera dina blodvärden och leverenzymer för att upptäcka och behandla dessa biverkningar.

Andra biverkningar av Thiotepa Riemser, som kan förekomma i vissa frekvenser, listas nedan:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- ökad infektionskänslighet
- blodförgiftning (inflammatoriskt tillstånd i hela kroppen; sepsis)
- minskat antal vita blodkroppar, blodplättar och röda blodkroppar (anemi)
- de transplanterade cellerna angriper din kropp (transplantat-mot-värd-reaktion)
- yrsel, huvudvärk, dimsyn
- okontrollerade skakningar i kroppen (krampanfall)
- en känsla av myrkrypningar, stickningar eller domningar (parestesi)
- partiell förlust av rörelseförmågan
- hjärtstillestånd
- illamående, kräkningar, diarré
- inflammation i munslemhinnan (mukosit)
- irriterad mage, matstrupe, tarm
- inflammation i tjocktarmen
- anorexi, minskad aptit
- hög blodsockernivå
- hudutslag, klåda, fjällning av huden
- förändrad hudfärg (ska inte förväxlas med gulsot – se nedan)
- hudrodnad (erytem)
- håravfall
- rygg- och buksmärtor, smärtor
- muskel- och ledsmärtor
- onormal elektrisk aktivitet i hjärtat (arytmi)
- inflammation i lungvävnaden
- förstorad lever
- förändrad organfunktion
- blockering av en ven i levern (venös ocklusiv leversjukdom, VOD)
- gulfärgning av hud och ögon (gulsot)
- försämrad hörsel
- tilltäppning av lymfkärl
- högt blodtryck
- förhöjda nivåer av lever-, njur- och matspjälkningsenzymer
- onormala mängder av elektrolyter i blodet
- viktökning
- feber, allmän svaghet, frossbrytningar
- blödningar
- näsblödningar
- allmän svullnad på grund av vätskeansamling (ödem)
- smärta eller inflammation på injektionsstället
- ögoninfektion (konjunktivit)
- minskat spermieantal
- blödningar från slidan
- uteblivna menstruationer (amenorré)
- minnesförlust
- försenad viktökning och längdtillväxt
- rubbning av urinblåsans funktion
- för låg produktion av testosteron
- otillräcklig produktion av sköldkörtelhormon
- otillräcklig aktivitet hos hypofysen
- förvirringstillstånd

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- oro, förvirring
- onormal utbuktning av en av artärerna i hjärnan (intrakraniell aneurysm)
- förhöjd kreatininnivå

- allergiska reaktioner
- blodpropp (tilltäppning av ett blodkärl; emboli)
- rubbningar i hjärtrytmen
- bristande funktion hos hjärtat
- bristande funktion hos hjärtkärlsystemet
- syrebrist
- vätskeansamling i lungorna (lungödem)
- lungblödningar
- andningsstillestånd
- blod i urinen (hematuri) och måttlig försämring av njurfunktionen
- inflammation i urinblåsan
- obehag vid urinering och minskad urinmängd (dysuri och oliguri)
- ökad mängd kvävekomponenter i blodbanan
- grå starr (katarakt)
- bristande funktion hos levern
- hjärnblödning
- hosta
- förstoppning och magbesvär
- tilltäppning av tarmen
- perforering av magsäcken
- förändrad muskelspänning
- kraftigt minskad koordination av muskelrörelser
- blåmärken på grund av lågt antal blodplättar
- klimakteriesymtom
- cancer
- onormal hjärnfunktion
- manlig och kvinnlig ofruktsamhet

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- hudinflammation och fjällning av huden (erytroderm psoriasis)
- delirium, nervositet, hallucinationer, agitation
- sår i mage/tarm
- inflammation i hjärtats muskelvävnad (myokardit)
- hjärtsjukdom (kardiomyopati)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)
- förhöjt blodtryck i artärena (blodkärl) i lungorna (pulmonell arteriell hypertension)
- allvarlig hudskada (t.ex. allvarliga lesioner, större blåsor etc.) som potentiellt omfattar hela kroppsytan vilket kan vara livshotande
- skada på en del av hjärnan (den så kallade vita hjärnsubstansen) som till och med kan vara livshotande (leukoencefalopati).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Thiotepa Riemser ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Efter beredning är lösningen stabil i 8 timmar om den förvaras vid 2 °C-8 °C.

Efter spädning är lösningen stabil i 24 timmar om den förvaras vid 2 °C-8 °C och i 4 timmar om den förvaras vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
- Den aktiva substansen är tiotepa. En injektionsflaska innehåller 15 mg tiotepa. Efter beredning innehåller varje ml 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
- Den aktiva substansen är tiotepa. En injektionsflaska innehåller 100 mg tiotepa. Efter beredning innehåller varje ml 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

- Thiotepa Riemser innehåller inga andra hjälpämnen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser är ett vitt kristallint pulver som levereras i en injektionsflaska av glas innehållande 15 mg tiotepa.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser är ett vitt kristallint pulver som levereras i en injektionsflaska av glas innehållande 100 mg tiotepa.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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
Tel: +49-(0) 30 338427-0
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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

BEREDNINGSANVISNING

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
tiotepa

Läs denna anvisning före beredning och administrering av Thiotepa Riemser.

1. BESKRIVNING

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser levereras som 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser levereras som 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Thiotepa Riemser måste beredas och spädas ytterligare innan det administreras.

2. SÄRSKILDA ANVISNINGAR FÖR DESTRUKTION OCH ÖVRIG HANTERING

Allmänt
Metoder för rätt hantering och kassering av cancerläkemedel ska beaktas. Alla överföringsförfaranden kräver att aseptiska tekniker följs noggrant, helst med användning av en säkerhetshuv med laminärt luftflöde.
Liksom andra cytotoxiska substanser, måste försiktighet iakttas vid hantering och beredning av Thiotepa Riemser-lösningar för att undvika oavsiktlig kontakt med hud eller slemhinnor. Lokala reaktioner associerade med oavsiktlig exponering för tiotepa kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas vid beredning av injektionsvätskan. Om lösning innehållande tiotepa oavsiktligt kommer i kontakt med huden, måste huden omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten. Om tiotepa oavsiktligt kommer i kontakt med slemhinnor, måste de spolas med rikligt med vatten.

Beräkning av dosen Thiotepa Riemser
Thiotepa Riemser administreras i olika doser i kombination med andra kemoterapeutika till patienter före konventionell hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) vid hematologiska sjukdomar eller solida tumörer.
Doseringen av Thiotepa Riemser delas in i vuxna och barn efter typen av HSCT (autolog eller allogen) och sjukdom.

Dosering hos vuxna

AUTOLOG HSCT

Hematologiska sjukdomar

Rekommenderad dos vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) och 300 mg/m^2/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, och administreras från 2 till 4 dagar i följd före autolog HSCT, beroende på kombination med andra kemoterapeutika. Den totala maximala kumulativa dosen på 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) får inte överskridas under konditioneringsbehandlingen.

LYMFOM
Rekommenderad dos ligger mellan 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) och 300 mg/m^2/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras från 2 upp till 4 dagar i följd före autolog HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 900 mg/m^2 (24,32 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
LYMFOM I CENTRALA NERVSYSTEMET (CNS)
Rekommenderad dos är 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras i 2 dagar i följd före autolog HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
MULTIPELT MYELOM
Rekommenderad dos ligger mellan 150 mg/m^2/dag (4,05 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras i 3 dagar i följd före autolog HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.

Solida tumörer

Rekommenderad dos vid solida tumörer ligger mellan 120 mg/m^2/dag (3,24 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) uppdelat på en eller två dagliga infusioner, som administreras från 2 upp till 5 dagar i följd före autolog HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
BRÖSTCANCER
Rekommenderad dos ligger mellan 120 mg/m^2/dag (3,24 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras från 3 upp till 5 dagar i följd före autolog HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 800 mg/m^2 (21,62 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
CNS-TUMÖRER
Rekommenderad dos ligger mellan 125 mg/m^2/dag (3,38 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) uppdelat på en eller två dagliga infusioner, som administreras från 3 upp till 4 dagar i följd före autolog HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
OVARIALCANCER
Rekommenderad dos är 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras i 2 dagar i följd före autolog HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 500 mg/m^2 (13,51 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
KÖNSCELLSTUMÖRER
Rekommenderad dos ligger mellan 150 mg/m^2/dag (4,05 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras i 3 dagar i följd före autolog HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 750 mg/m^2 (20,27 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.

ALLOGEN HSCT

Hematologiska sjukdomar

Rekommenderad dos vid hematologiska sjukdomar ligger mellan 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) och 481 mg/m^2/dag (13 mg/kg/dag) uppdelat på en eller två dagliga infusioner, som administreras från 1 upp till 3 dagar i följd före allogen HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 555 mg/m^2 (15 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
LYMFOM
Rekommenderad dos vid lymfom är 370 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) uppdelat på två dagliga infusioner före allogen HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.

MULTIPELT MYELOM
Rekommenderad dos är 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion före allogen HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 185 mg/m^2 (5 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
LEUKEMI
Rekommenderad dos ligger mellan 185 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) och 481 mg/m^2/dag (13 mg/kg/dag) uppdelat på en eller två dagliga infusioner, som administreras från 1 upp till 2 dagar i följd före allogen HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 555 mg/m^2 (15 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
TALASSEMI
Rekommenderad dos är 370 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) uppdelat på två dagliga infusioner, som administreras före allogen HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 370 mg/m^2 (10 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.

Dosering hos pediatriska patienter

AUTOLOG HSCT

Solida tumörer

Rekommenderad dos vid solida tumörer ligger mellan 150 mg/m^2/dag (6 mg/kg/dag) och 350 mg/m^2/dag (14 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras från 2 upp till 3 dagar i följd före autolog HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
CNS-TUMÖRER
Rekommenderad dos ligger mellan 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) och 350 mg/m^2/dag (14 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras i 3 dagar i följd före autolog HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 1 050 mg/m^2 (42 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.

ALLOGEN HSCT

Hematologiska sjukdomar

Rekommenderad dos vid hematologiska sjukdomar ligger mellan 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) uppdelat på en eller två dagliga infusioner, som administreras från 1 upp till 3 dagar i följd före allogen HSCT beroende på kombinationen med andra kemoterapeutika, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 375 mg/m^2 (15 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
LEUKEMI
Rekommenderad dos är 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) uppdelat på två dagliga infusioner, som administreras före allogen HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
TALASSEMI
Rekommenderad dos ligger mellan 200 mg/m^2/dag (8 mg/kg/dag) och 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) uppdelat på två dagliga infusioner, som administreras före allogen HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
REFRAKTÄR CYTOPENI
Rekommenderad dos är 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras i 3 dagar i följd före allogen HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 375 mg/m^2 (15 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.
GENETISKA SJUKDOMAR
Rekommenderad dos är 125 mg/m^2/dag (5 mg/kg/dag) som en enda daglig infusion, som administreras i 2 dagar i följd före allogen HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.

SICKLECELLANEMI
Rekommenderad dos är 250 mg/m^2/dag (10 mg/kg/dag) uppdelat på två dagliga infusioner, som administreras före allogen HSCT, utan att överskrida den totala maximala kumulativa dosen på 250 mg/m^2 (10 mg/kg) under hela konditioneringsbehandlingen.

Beredning

Thiotepa Riemser 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser måste beredas med 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.
Med hjälp av en spruta med fastsatt nål dras 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor upp med aseptisk teknik.

Thiotepa Riemser 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Thiotepa Riemser måste beredas med 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.
Med hjälp av en spruta med fastsatt nål dras 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor upp med aseptisk teknik.

Injicera innehållet i sprutan i injektionsflaskan genom gummiproppen.
Avlägsna sprutan och nålen och blanda manuellt genom att vända injektionsflaskan upp och ned upprepade gånger.
Endast färglösa lösningar utan partiklar får användas. Beredd lösning kan ibland se opak ut, vilket är helt i sin ordning.

Ytterligare spädning i infusionspåsen
Den färdigberedda lösningen är hypoton och innan den administreras måste den spädas ytterligare med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) lösning för injektionsvätskor (1 000 ml om dosen överstiger 500 mg) eller med en lämplig volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att uppnå en slutlig Thiotepa Riemser-koncentration mellan 0,5 och 1 mg/ml.

Administrering
Infusionslösningen med Thiotepa Riemser ska inspekteras visuellt för kontroll av partiklar eller missfärgning före administrering. Lösningar som innehåller utfällning ska kasseras.

Infusionslösningen måste administreras till patienterna med hjälp av ett infusionsaggregat som är utrustat med ett 0,2 µm ”in-line”-filter. Filtrering förändrar inte lösningens verkningsförmåga.

Thiotepa Riemser ska administreras med aseptisk teknik som en infusion under 2-4 timmar i rumstemperatur (cirka 25 °C) och normala ljusförhållanden.

Före och efter varje infusion ska kvarkatetern spolas med ungefär 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) lösning för injektionsvätskor.

Destruktion
Thiotepa Riemser är enbart avsett för engångsbruk.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.