



PRODUKTRESUMÉ

for

Thiotepa "Medac", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
33148

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Thiotepa "Medac"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Thiotepa "Medac" 15 mg

Et hætteglas med pulver indeholder 15 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med 1,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml opløsning 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Thiotepa "Medac" 100 mg

Et hætteglas med pulver indeholder 100 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml opløsning 10 mg thiotepa (10 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvidt, krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Thiotepa "Medac" er indiceret i kombination med andre kemoterapeutika:

- med eller uden helkropsbestråling (TBI), som konditionering før allogene eller autologe hæmatopoietiske progenitorcelletransplantation (HPCT) hos børn og voksne med hæmatologiske sygdomme

- når højdosis-kemoterapi med HPCT-støtte er hensigtsmæssig til behandling af solide tumorer hos børn og voksne.

4.2 Dosering og administration

Administration af Thiotepa "Medac" skal monitoreres af en læge med erfaring i konditionering før hæmatopoietisk progenitorcelletransplantation.

Dosering

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

Thiotepa "Medac"-dosering beskrives for voksne og børn alt efter typen af HPCT (autolog eller allogent) og sygdom.

Voksne

Autolog HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to til fire på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale, maksimale kumulative dosis på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Lymfomer

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to til fire på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Centralnervesystem (cns)-lymfomer

Den anbefalede dosis er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres i to på hinanden følgende dage før autolog HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 370 mg/m² (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Myelomatose

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres i tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Solide tumorer

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra to til fem på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Brystkræft

Den anbefalede dosis varierer fra 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra tre til fem på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

CNS-tumorer

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra tre til fire på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Æggestokkræft

Den anbefalede dosis er 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres i to på hinanden følgende dage før autolog HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 500 mg/m² (13,51 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Kimcelletumorer

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres i tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Allogen HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en til tre på hinanden følgende dage før allogen HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 555 mg/m² (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Lymfomer

Den anbefalede dosis ved lymfomer er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der administreres før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 370 mg/m² (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Myelomatose

Den anbefalede dosis er 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 185 mg/m² (5 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Leukæmi

Den anbefalede dosis varierer fra 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en til to på hinanden følgende dage før allogen HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 555 mg/m² (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Thalassæmi

Den anbefalede dosis er 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der administreres før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 370 mg/m² (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Pædiatrisk population

Autolog HPCT

Solide tumorer

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to op til tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 1.050 mg/m² (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

CNS-tumorer

Den anbefalede dosis varierer fra 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres i tre på hinanden følgende dage før autolog HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 1.050 mg/m² (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Allogen HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en til tre på hinanden følgende dage før allogen HPCT afhængigt af kombinationen med andre kemoterapeutika, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 375 mg/m² (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Leukæmi

Den anbefalede dosis er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der administreres før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 250 mg/m² (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Thalassæmi

Den anbefalede dosis varierer fra 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der administreres før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 250 mg/m² (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Refraktær cytopeni

Den anbefalede dosis er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres i tre på hinanden følgende dage før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 375 mg/m² (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Genetiske sygdomme

Den anbefalede dosis er 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres i to på hinanden følgende dage før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 250 mg/m² (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Seglcelleanæmi

Den anbefalede dosis er 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på to daglige infusioner, der administreres før allogen HPCT, uden at den totale maksimale kumulative dosis på 250 mg/m² (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre

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

Administration

Thiotepa "Medac" er udelukkende til intravenøs anvendelse. Det skal administreres af en kvalificeret sundhedsperson som en 2-4 timer lang intravenøs infusion via et centralvenekateter.

Thiotepa "Medac" 15 mg

Hvert Thiotepa "Medac" 15 mg hætteglas skal rekonstitueres med 1,5 ml sterilt vand til

injektionsvæsker.

Thiotepa "Medac" 100 mg

Hvert Thiotepa "Medac" 100 mg hætteglas skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.

Det totale volumen af de rekonstituerede hætteglas, der skal administreres, skal yderligere fortyndes med 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning før administration (1 000 ml, hvis dosis er højere end 500 mg). Til børn kan der benyttes et passende volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til at opnå en endelig thiotepa-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml, hvis dosis er lavere end 250 mg. Se pkt. 6.6 for instruktioner i rekonstitution og fortynding før administration.

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof.

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

Samtidig vaccination med vaccine mod gul feber og vacciner med levende vira eller levende bakterier (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thiotepa må ikke administreres samtidig med cyklofosamid, når begge lægemidler er til stede i samme konditionering. Thiotepa "Medac" skal administreres efter gennemførelsen af en cyklofosamidinfusion (se pkt. 4.5).

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

Som de fleste alkylere midler kan thiotepa nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør få kryopræservede sæd, inden behandling påbegyndes, og må ikke få børn, mens de behandles, og i mindst 3 måneder efter ophør af behandlingen. Kvinder i den fertile alder bør ikke blive gravide under behandlingen og i mindst 6 måneder efter ophør af behandlingen (se pkt. 4.6).

Efter behandling med Thiotepa medac rådes patienter, der planlægger at få børn, til at søge genetisk rådgivning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Specifik interaktion med thiotepa

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

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

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

Kontraindikationer for samtidig brug

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

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

Samtidig brug frarådes

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

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

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

Samtidig brug der skal tages i betragtning

Ciclosporin, tacrolimus: overdreven immunsuppression med risiko for lymfoproliferation. Alkylerende kemoterapeutika, herunder thiotepa, hæmmer pseudocholinesterase i plasma med 35-70 %. Virkningen af succinylcholin kan forlænges med 5-15 minutter.

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

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

Interaktion, der er almindelig for alle cytotoxiske stoffer

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder / Prævention hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen og i mindst 6 måneder efter ophør af behandlingen. En graviditetstest skal udføres, inden behandlingen påbegyndes. Mandlige patienter bør ikke få et barn, mens de er i behandling og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af thiotepa under graviditet. I prækliniske undersøgelser har thiotepa som de fleste alkylere midler vist sig at forårsage embryoføtal letalitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3). Thiotepa er derfor kontraindiceret under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Som de fleste alkylere midler kan thiotepa nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør få kryopræservede sæd, inden behandling påbegyndes (se pkt. 5.3).

Efter behandling med Thiotepa medac rådes patienter, der planlægger at få børn, til at søge genetisk rådgivning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning.

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Thiotepas sikkerhed er blevet undersøgt ved en gennemgang af bivirkninger rapporteret i publicerede data fra kliniske studier. I disse studier har i alt 6.588 voksne og 902 børn fået thiotepa som konditionerende behandling før hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Alvorlig toksicitet, der involverer det hæmatologiske system, leversystemet og luftvejene, blev betragtet som forventede følger af konditioneringen og transplantationsprocessen. Disse omfatter infektion og GvHD (graft versus host-sygdom, som var hovedårsagen til morbiditet og mortalitet, især ved allogen HPCT, selv om der ikke var direkte sammenhæng. De hyppigst indberettede uønskede reaktioner i de forskellige konditioneringer, der omfatter thiotepa, er: infektioner, cytopeni, akute GvHD og kronisk GvHD, gastrointestinale sygdomme, hæmorrhagisk cystitis og slimhindeinflammation.

Leukoencefalopati

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

Tabel over bivirkninger

Voksne

De bivirkninger, som i det mindste med en vis sandsynlighed kan henføres til konditionerende behandling, der inkluderer thiotepa, og som blev rapporteret hos voksne i mere end et isoleret tilfælde, er anført nedenfor efter organklasse og hyppighed. De alvorligste bivirkninger inden for hver hyppighedsgruppe er anført først. Hyppighederne er defineret således: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Øget følsomhed for infektioner Sepsis		Toksisk shocksyndrom	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Behandlingsrelateret sekundær malignitet		
Blod- og lymfesystem	Leukopeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anæmi Pancytopeni Granulocytopeni			
Immunsystemet	Akut GvHD Kronisk GvHD	Overfølsomhed		
Det endokrine system		Hypopituitarisme		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi Nedsat appetit Hyperglykæmi			
Psykiske forstyrrelser	Konfusionstilstand Ændringer i psykisk tilstand	Angst	Delirium Nervøsitet Hallucination Agitation	

Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Sløret syn Encefalopati Krampe Paræstesi	Intrakraniel aneurisme Ekstrapyramidale symptomer Kognitiv forstyrrelse Hjerneblødning		Leukoencefalopati
Øjne	Konjunktivitis	Katarakt		
Øre og labyrint	Høreskade Ototoksicitet Tinnitus			
Hjerte	Arytmi	Takykardi Hjertesvigt	Kardiomyopati Myokarditis	
Vaskulære sygdomme	Lymfoedema Hypertension	Blødninger Emboli		
Luftveje, thorax og mediastinum	Idiopatisk lunget sygdom Næseblod	Lungeødemer Hoste Pneumonitis	Hypoksi	
Mave-tarm- kanalen	Kvalme Stomatitis Øsofagitis Opkastning Diarré Fordøjelsesbesvær Mavesmerter Enteritis Colitis	Forstoppelse Gastrointestinal perforation Ileus	Mavesår	
Lever og galdeveje	Venookklusiv leversygdom Hepatomegali Gulsot			
Hud og subkutane væv	Udslæt Kløe Alopeci	Erytem	Pigmentforandrin ger Erythrodermisk psoriasis	Alvorlige toksiske hudreaktioner, heriblandt Stevens- Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmarter Myalgi Artralgi			
Nyrer og urinveje	Hæmorrhagisk cystitis	Dysuri Oliguri Nyresvigt Cystitis Hæmaturi		
Det reproduktive system og mammar	Azoospermi Amenoré Vaginal blødning	Menopausale symptomer Infertilitet, kvinde Infertilitet, mand		

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Asteni Kuldegysninger Generaliseret ødem Betændelse ved injektionsstedet Smerter på injektionsstedet Slimhindeinflammation	Multiorgansvigt Smerte		
Undersøgelser	Vægtstigning Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjede transaminaser Forhøjet amylase i blodet	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet urinstof i blodet Forhøjet gammaglutamyltransferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet aspartataminotransferase		

Pædiatrisk population

De utilsigtede bivirkninger, som med rimelighed kan henføres til den konditionering, der omfatter thiotepa, som blev rapporteret for børn i mere end ét isoleret tilfælde, er anført nedenfor efter organklasse og hyppighed. De alvorligste bivirkninger er anført først inden for hver hyppighedsgruppe. Hyppighederne er defineret således: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Øget følsomhed for infektioner Sepsis	Trombocytopenis purpura	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Behandlingsrelateret sekundær malignitet	
Blod- og lymfesystem	Trombocytopeni Febril neutropeni Anæmi Pancytopeni Granulocytopeni		
Immunsystemet	Akut GvHD Kronisk GvHD		
Det endokrine system	Hypopituitarisme Hypogonadisme Hypothyroidisme		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi Hypoglykæmi		

Psykiske forstyrrelser	Ændringer i psykisk tilstand	Psykisk lidelse som følge af almen sygdomstilstand	
Nervesystemet	Hovedpine Encefalopati Krampe Hjerneblødning Nedsat hukommelse Parese	Ataxi	Leukoencefalopati
Øre og labyrint	Høreskade		
Hjerte	Hjertestop	Kardiovaskulær insufficiens Hjertesvigt	
Vaskulære sygdomme	Blødning	Hypertension	
Luftveje, thorax og mediastinum	Pneumonitis	Idiopatisk lungesygdom Lungeblødning Lungeødemer Næseblod Hypoksi Respirationsstop	Pulmonal arteriel hypertension
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Stomatitis Opkastning Diarré Mavesmerter	Enteritis Tarmobstruktion	
Lever og galdeveje	Venookklusiv leversygdom	Leversvigt	
Hud og subkutane væv	Udslæt Erytem Deskvamation Pigmentforandringer		Alvorlige toksiske hudreaktioner, heriblandt Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Hæmmet vækst		
Nyrer og urinveje	Blæresygdomme	Nyresvigt Hæmorrhagisk cystitis	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Slimhindeinflammation Smerte Multiorgansvigt		
Undersøgelser	Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjede aminotransferaser Forhøjet blodkreatinin Forhøjet aspartataminotransferase Forhøjet alaninaminotransferase	Forhøjet urinstof i blodet Abnorme blodelektrolytter Forlænget protrombintid	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

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

Der er ingen kendt antidot til thiotepa.

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

4.10 Udlevering

BEGR (kun til sygehuse)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Autolog HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Engraftment: Konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, har vist sig at være myeloablative.

Sygdomsfri overlevelse: En estimeret andel på 43 % efter fem år er rapporteret, hvilket bekræfter, at konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa efter autolog HPCT, er effektive behandlingsstrategier til behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme.

Tilbagefald: For alle konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, er tilbagefaldsprocenten efter mere end ét år rapporteret til at være 60 % eller lavere, som efter lægelig vurdering er tærsklen for påvisning af effekt. For nogle af de vurderede konditioneringsregimer er der også rapporteret lavere tilbagefaldsprocenter end 60 % efter fem år.

Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 29 % til 87 % med en opfølgingsperiode, der varierede fra 22 til 63 måneder.

Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og transplantationsrelateret mortalitet (TRM): Der er rapporteret BRM-værdier fra 2,5 % til 29 %. TRM-værdierne varierede fra 0 % til 21 % efter ét år, hvilket bekræfter sikkerheden ved konditioneringsregimer med thiotepa til autolog HPCT hos voksne med hæmatologiske sygdomme.

Solide tumorer

Engraftment: Konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, har vist sig at være myeloablative.

Sygdomsfri overlevelse: De rapporterede procentdele med opfølgingsperioder på mere end ét år bekræfter, at konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa efter autolog HPCT, er effektive valg til behandling af patienter med solide tumorer.

Tilbagefald: For alle konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, er tilbagefaldsprocenten efter mere end ét år rapporteret til at være lavere end 60 %, som efter lægelig vurdering er tærsklen for påvisning af effekt. I nogle tilfælde er der rapporteret tilbagefaldsprocenter på 35 % og 45 % efter henholdsvis fem og seks år.

Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 30 % til 87 % med en opfølgingsperiode, der varierede fra 11,7 til 87 måneder.

Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og transplantationsrelateret mortalitet (TRM): Der er rapporteret BRM-værdier fra 0 % til 2 %. TRM-værdierne varierede fra 0 % til 7,4 %, hvilket bekræfter sikkerheden ved konditioneringsregimer med thiotepa til autolog HPCT hos voksne med solide tumorer.

Allogen HPCT

Hæmatologiske sygdomme:

Engraftment: Engraftment blev opnået (92 % til 100 %) ved alle rapporterede konditioneringsregimer og angiveligt på det forventede tidspunkt. Det kan derfor konkluderes, at konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, er myeloablative.

GvHD (graft versus host-sygdom): Alle de vurderede konditioneringsregimer sikrede en lav forekomst af akut GvHD klasse III-IV (fra 4 % til 24 %).

Sygdomsfri overlevelse: De rapporterede procentdele med opfølgingsperioder på mere end ét år og op til fem år bekræfter, at konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa efter allogen HPCT, er effektive valg til behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme.

Tilbagefald: For alle konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, er tilbagefaldsprocenten efter mere end ét år rapporteret til at være lavere end 40 %, som efter lægelig vurdering er tærsklen for påvisning af effekt. I nogle tilfælde er der endvidere rapporteret tilbagefaldsprocenter på under 40 % efter henholdsvis fem og 10 år.

Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 31 % til 81 % med en opfølgingsperiode, der varierede fra 7,3 til 120 måneder.

Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og transplantationsrelateret mortalitet (TRM): Der er rapporteret lave værdier, hvilket bekræfter sikkerheden ved konditioneringsregimer med thiotepa til allogen HPCT hos voksne med hæmatologiske sygdomme.

Pædiatrisk population

Autolog HPCT

Solide tumorer

Engraftment: Engraftment er opnået med alle rapporterede konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa.

Sygdomsfri overlevelse: Med en opfølgingsperiode på 36 til 57 måneder varierede den sygdomsfri overlevelse fra 46 % til 70 % i alle rapporterede undersøgelser. I betragtning af at alle patienter blev behandlet for solide højrisikotumorer, bekræfter resultaterne for samlet overlevelse, at konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa efter autolog HPCT, er effektive behandlingsstrategier til behandling af børn med solide tumorer.

Tilbagefald: For alle de rapporterede konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, varierede tilbagefaldsprocenten ved 12 til 57 måneder fra 33 % til 57 %. I betragtning af at alle patienter lider af recidiv af solide tumorer eller har solide tumorer med dårlige prognoser, støtter disse tal effekten af konditioneringsregimer baseret på thiotepa.

Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 17 % til 84 % med en opfølgingsperiode, der varierede fra 12,3 til 99,6 måneder.

Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og transplantationsrelateret mortalitet (TRM): Der er rapporteret BRM-værdier fra 0 % til 26,7 %. TRM-værdierne varierede fra 0 % til 18 %, hvilket bekræfter sikkerheden ved konditioneringsregimer med thiotepa til autolog HPCT hos børn med solide tumorer.

Allogen HPCT

Hæmatologiske sygdomme

Engraftment: Engraftment er opnået med alle vurderede konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, med en succesprocent på 96 % til 100 %. Hæmatologisk restitution forekommer inden for den forventede tid.

Sygdomsfri overlevelse: Der er rapporteret procentdele på 40 % til 75 % med en opfølgingsperiode på mere end ét år. Resultaterne for sygdomsfri overlevelser bekræfter, at konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa efter allogen HPCT, er effektive behandlingsstrategier til behandling af børn med hæmatologiske sygdomme.

Tilbagefald: For alle de rapporterede konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, varierede tilbagefaldsprocenten fra 15 % til 44 %. Disse tal støtter effekten af konditioneringsregimer baseret på thiotepa ved behandling af alle hæmatologiske sygdomme.

Samlet overlevelse (OS): Den samlede overlevelse varierede fra 50 % til 100 % med en opfølgingsperiode, der varierede fra 9,4 til 121 måneder.

Behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og transplantationsrelateret mortalitet (TRM): Der er rapporteret BRM-værdier fra 0 % til 2,5 %. TRM-værdierne varierede fra 0 % til 30 %, hvilket bekræfter sikkerheden ved konditioneringsregimer med thiotepa til allogen HPCT hos børn med hæmatologiske sygdomme.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

Thiotepa er en højlipofil forbindelse. Efter intravenøs administration passer koncentrationen af det aktive stof i plasma ind i en torumsmodel med en hurtig fordelingsfase. Fordelingsvoluminet for thiotepa er stort, og det varierer i henhold til rapporter fra 40,8 l/m² til 75 l/m², hvilket angiver, at thiotepa fordeles til total body water. Det umiddelbare fordelingsvolumen for thiotepa er tilsyneladende uafhængigt af den indgivne dosis. Fraktionen, der ikke er bundet til proteiner i plasma, er 70 % til 90 %. Der er rapporteret ubetydelig binding af thiotepa til gammaglobulin og minimal albuminbinding (10-30 %).

Efter intravenøs administration svarer eksponeringen for CSF-lægemidlet næsten til den, der opnås i plasma. Middelværdien mellem AUC i CSF og plasma for thiotepa er 0,93. CSF- og plasmakoncentrationen af TEPA, den første rapporterede aktive metabolit af thiotepa, overstiger koncentrationen af udgangsstoffet.

Biotransformation

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

Elimination

Den samlede clearance for thiotepa varierede fra 11,4 til 23,2 l/t/m².

Eliminationshalveringstiden varierede fra 1,5 til 4,1 timer. De identificerede metabolitter, dvs. TEPA, monochlor-tepa og thiotepamerkapturat, udskilles alle i urinen. Urinudskillelse af thiotepa og TEPA er næsten fuldstændig efter henholdsvis seks og otte timer.

Middelværdien for urinrestitution for thiotepa og dets metabolitter er 0,5 % for det uændrede lægemiddel og monochlor-tepa og 11 % for TEPA og thiotepa-merkapturat.

Linearitet/non-linearitet

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

Særlige populationer

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske værdier for højdosis-thiotepa hos børn på 2-12 år varierer tilsyneladende ikke fra de værdier, der er rapporteret hos børn, der modtog 75 mg/m², eller voksne, der modtog tilsvarende doser.

Nedsat nyrefunktion

Virkningen af nyreinsufficiens på eliminering af thiotepa er ikke blevet vurderet.

Nedsat leverfunktion

Virkningen af leverinsufficiens på metabolisering og eliminering af thiotepa er ikke blevet vurderet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke gennemført konventionelle undersøgelser af toksicitet efter akutte og gentagne doser.

Thiotepa har vist sig at være genotoksisk *in vitro* og *in vivo* og kræftfremkaldende hos mus og rotter.

Thiotepa har vist sig at forringe fertiliteten og påvirke spermatogenese hos hanmus og at forringe æggestokfunktionen hos hunmus. Det var teratogent hos mus og rotter og føtoletalt hos kaniner. Disse virkninger blev konstateret ved doser, der var lavere end de doser, der bruges til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ingen.

6.2 Uforligeligheder

Thiotepa "Medac" er ustabil i surt miljø.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

18 måneder

Efter rekonstitution

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

Efter fortynding

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

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør præparatet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis præparatet ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold før

anvendelse brugerens ansvar og må normalt ikke overstige ovennævnte forhold, når fortynding har fundet sted under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnet hætteglas

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

Må ikke nedfryses.

Efter rekonstitution og fortynding:

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Thiotepa "Medac" 15 mg

2 ml klart hætteglas af type I fremstillet af neutralt borsilikatglas med gummiprop (brombutyl) indeholdende 15 mg thiotepa.

Thiotepa "Medac" 100 mg

10 ml klart hætteglas af type I fremstillet af neutralt borsilikatglas med gummiprop (brombutyl) indeholdende 100 mg thiotepa.

Pakning med ét hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af Thiotepa "Medac"

Der skal anvendes procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af anticancerlægemidler. Alle overførselsprocedurer kræver streng overholdelse af aseptiske teknikker, og der bør anvendes sikkerhedsskærm med vertikalt laminarflow.

Som med andre cytotoxiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klarlægning af Thiotepa "Medac"-opløsninger for at forhindre utilsigtet kontakt med hud eller slimhinder. Der kan forekomme topikale virkninger efter utilsigtet eksponering for thiotepa. Det tilrådes derfor at anvende handsker, når opløsningen forberedes til infusion. Hvis thiotepa-opløsningen utilsigtet kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis thiotepa utilsigtet kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand.

Rekonstitution

Thiotepa "Medac" 15 mg

Thiotepa "Medac" skal rekonstitueres med 1,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker. Ved hjælp af en sprøjte med kanyle udtrækkes 1,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker aseptisk.

Thiotepa "Medac" 100 mg

Thiotepa "Medac" skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker. Ved hjælp af en sprøjte med kanylen udtrækkes 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker aseptisk.

Injicér sprøjtens indhold i hætteglasset gennem gummiproppen.

Fjern sprøjten og kanylen, og bland manuelt ved gentagne inversioner.

Kun farveløse opløsninger uden partikler må anvendes. Rekonstituerede opløsninger kan af og til være opaliserende. Sådanne opløsninger kan stadig administreres.

Yderligere fortynding i infusionspose

Den rekonstituerede opløsning er hypotonisk og skal fortyndes yderligere med 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning før administration (1.000 ml, hvis dosis er højere end 500 mg) eller med et passende volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til at opnå en endelig Thiotepa "Medac"-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml.

Administration

Thiotepa "Medac"-opløsning til infusion skal kontrolleres visuelt for partikler før administration. Opløsninger med bundfald skal kasseres.

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

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

Bortskaffelse

Thiotepa "Medac" er kun til engangsbrug.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

15 mg: 68382

100 mg: 68383

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

26. oktober 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. december 2023