

17. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Thiotepa "Fresenius Kabi", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32342

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thiotepa "Fresenius Kabi"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Thiotepa "Fresenius Kabi" 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver indeholder 15 mg thiotepa.

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

Thiotepa "Fresenius Kabi" 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver indeholder 100 mg thiotepa.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt pulver eller masse.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Thiotepa "Fresenius Kabi" er indiceret i kombination med andre kemoterapeutika:

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

**4.2 Dosering og administration**

Administration af thiotepa skal monitoreres af en læge med erfaring i konditionering før hæmatopoietisk progenitorcelletransplantation.

**Dosering**

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

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

*Voksne*

*AUTOLOG HPCT*

*Hæmatologiske sygdomme*

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/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 1050 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 1050 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 "Fresenius Kabi" er udelukkende til intravenøs anvendelse. Det skal administreres af en kvalificeret sundhedsperson som en 2-4 timer lang intravenøs infusion via et centralvenekateter.

Thiotepa "Fresenius Kabi" 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert 15 mg thiotepa hætteglas skal rekonstitueres med 1,5 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 (1000 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.

Thiotepa Fresenius Kabi 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert 100 mg thiotepa 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 (1000 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 af 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 trombocyttællinger under behandlingen, og indtil restituering 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 trombocyttal anbefales under behandling med thiotepa og efter transplantation i mindst 30 dage.

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

Thiotepa er ikke undersøgt hos patienter med 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 cytotoksiske stoffer (busulfan, fludarabin og cyklofosfamid) (se pkt. 4.8).

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

Den øgede risiko for sekundær malignitet i forbindelse med thiotepa, et kendt 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 cyklofosfamid, når begge lægemidler er til stede i samme konditionering. Thiotepa skal administreres efter gennemførelsen af en cyklofosfamidinfusion (se pkt. 4.5).

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

Som de fleste alkylerende midler kan thiotepa nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør få kryopræserveret sæd, inden behandling påbegyndes, og må ikke få børn, mens de behandles, og i mindst 3 måneder efter ophør af behandlingen.

Kvinder i den fødedygtige alder bør ikke blive gravide under behandlingen og i mindst 6 måneder efter ophør af behandlingen (se pkt. 4.6).

Patienter, der planlægger at få børn, anbefales at søge genetisk rådgivning efter behandling med thiotepa.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 metaboliseringen af thiotepa, hvilket kan føre til øget plasmakoncentration af den aktive metabolit. Under samtidig brug af thiotepa og disse lægemidler skal patienterne derfor omhyggeligt monitoreres klinisk.

Thiotepa er en svag CYP2B6-inhibitor og kan derved potentielt øge plasmakoncentrationen af stoffer, der metaboliseres via CYP2B6, f.eks. ifosfamid, tamoxifen, bupropion, efavirenz og cyclofosfamid. CYP2B6 fungerer som katalysator for den metaboliske omdannelse af cyclofosfamid til dets aktive form 4-hydroxycyclofosfamid (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 forsøgspersoner, 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 cytotoksiske lægemiddel forårsager, eller risikoen for forstærket toksicitet og tab af effekt af det cytotoksiske 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 skal administreres efter gennemførelsen af en cyklofosfamidinfusion.

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

Interaktion, der er almindelig for alle cytotoksiske 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/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 6 måneder efter ophør af behandlingen. En graviditetstest skal udføres, inden behandlingen påbegyndes. Mandlige patienter bør undgå at gøre en kvindelig partner gravid under behandlingen og i mindst 3 måneder efter ophør af behandlingen (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af thiotepa under graviditet. I prækliniske undersøgelser har thiotepa som de fleste alkylerende 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 alkylerende midler kan thiotepa nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder.

Mandlige patienter bør få kryopræserveret sæd, inden behandling påbegyndes (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Thiotepa "Fresenius Kabi" påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad. 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, akut GvHD og kronisk GvHD, gastrointestinale sygdomme, hæmorragisk cystitis og slimhindeinflammation.

*Leukoencefalopati*

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

Tabel over bivirkninger

*Voksne*

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

| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære  sygdomme | Øget følsomhed  for infektioner  Sepsis |  | Toksisk  shocksyn-drom |  |
| Benigne, maligne  og uspecificerede  tumorer (inkl.  cyster og  polypper) |  | Behandlingsrelateret  sekundær  malignitet |  |  |
| Blod- og lymfesy-stem | Leukopeni  Trombocytopeni  Febril neutropeni  Anæmi  Pancytopeni  Granulocytopeni |  |  |  |
| Immunsystemet | Akut GvHD  Kronisk GvHD | Overfølsomhed |  |  |
| Det endokrine  system |  | Hypopituitarisme |  |  |
| Metabo-lisme 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 | Lymphoedema  Hypertension | Blødninger  Emboli |  |  |
| Luftveje, thorax  og mediastinum | Idiopatisk  lungesygdom  Næseblod | Lungeødemer  Hoste  Pneumonitis | Hypoksi |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme  Stomatitis  Øsofagitis  Opkastning  Diarré  Fordøjelsesbesvær  Mavesmerter  Enteritis  Colitis | Forstoppelse  Gastrointestinal  perforation  Ileus | Mavesår |  |
| Lever-og  galdeveje | Venookklusiv  leversygdom  Hepatomegali  Gulsot |  |  |  |
| Hud og subkutane  væv | Udslæt  Kløe  Alopeci | Erytem | Pigmentforan-dringer  Erytrodermisk  psoriasis | Alvorlige  toksiske  hudreaktioner,  heriblandt  Stevens-  Johnsons  syndrom og  toksisk  epidermal  nekrolyse |
| Knogler, led,  muskler og  bindevæv | Rygsmerter  Myalgi  Artralgi |  |  |  |
| Nyrer og urinveje | Hæmorragisk  cystitis | Dysuri  Oliguri  Nyresvigt  Cystitis  Hæmatori |  |  |
| Det reproduktive  system og  mammae | Azoospermi  Amenoré  Vaginal blødning | Menopausale  symptomer  Infertilitet, kvinde  Infertilitet, mand |  |  |
| Almene  symptomer og  reaktioner på  administrations-  stedet | Pyreksi  Asteni  Kuldegysninger  Generelt ødem  Betændelse ved  injektionsstedet  Smerter på  injektionsstedet  Slimhindeinflam-mation | Multiorgansvigt  Smerte |  |  |
| Undersøgelser | Vægtstigning  Forhøjet bilirubin  i blodet  Forhøjede  aminotransferaser  Forhøjet amylase i  blodet | Forhøjet  blodkreatinin  Forhøjet urinstof i  blodet  Forhøjet gammaglu-tamyltransferase  Forhøjet alkalisk  fosfatase i blodet  Forhøjet aspartat-aminotransferase |  |  |

*Paediatric 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 (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 to < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Øget følsomhed  for infektioner  Sepsis | Trombocytopenisk purpura |  |
| Benigne, maligne og uspecificerede  tumorer (inkl. cyster og polypper) |  | 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  Hyperglykæmi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Ændringer i  psykisk tilstand | Psykisk lidelse  som følge af  almen sygdomstilstand |  |
| Nervesystemet | Hovedpine  Encefalopati  Krampe  Hjerneblødning  Nedsat hukommelse  Parese | Ataksi | 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  Tarmob-  Struktion |  |
| Lever og galdeveje | Venookklusiv  leversygdom | Leversvigt |  |
| Hud og subkutane væv | Udslæt  Erytem  Deskvamation  Pigmentforandrin-ger |  | Alvorlige toksiske  hudreaktioner,  heriblandt Stevens-  Johnsons syndrom  og toksisk  epidermal nekrolyse |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Hæmmet vækst |  |  |
| Nyrer og urinveje | Blæresygdomme | Nyresvigt  Hæmorragisk  cystitis |  |
| Almene symptomer og  reaktioner på administrationsstedet | Pyreksi  Slimhindeinflam-mation  Smerte  Multiorgansvigt |  |  |
| Undersøgelser | Forhøjet bilirubin  i blodet  Forhøjede  aminotransferaser  Forhøjet  blodkreatinin  Forhøjet aspartataminotrans-ferase  Forhøjet alaninaminotrans-ferase | 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](http://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 cytotoksisk stof, der kemisk og farmakologisk er relateret til

kvælstofsennepgas. Thiotepas radiomimetiske virkning menes at opstå gennem frigivelsen af ethylenimin-radikaler, der ligesom ved strålebehandling forstyrrer DNA-strengene, f.eks. ved alkylering af guanin i N-7, så sammenkædningen mellem purinbaser og sukker brydes, og alkyleret guanin frigives.

Klinisk virkning og sikkerhed

Konditioneringen skal sikre cytoreduktion og ideelt sygdomsudryddelse. Thiotepa har ablation af marv som dosisbegrænsende toksicitet, så der tillades betydelig dosisoptrapning ved infusion af autolog HPCT. Ved allogen HPCT skal konditioneringen være tilstrækkeligt immunsuppressiv og myeloablativ til at overvinde værtsafstødning af graften. Som følge af dets særdeles myeloablative egenskaber forbedrer thiotepa immunsuppression og myeloablation hos modtageren, hvilket styrker engraftment. Dette kompenserer for tabet af de GvHD-relaterede GvL-virkninger. Som et alkylerende

middel producerer thiotepa den mest udtalte hæmning af tumorvækst *in vitro* med den mindste stigning i lægemiddelkoncentration. Som følge af dets mangel på ekstramedullær toksicitet trods dosisoptrapning ud over myelotoksiske doser er thiotepa blevet anvendt i årtier i kombination med andre kemoterapeutika før autolog og allogen HPCT.

Resultaterne af offentliggjorte kliniske undersøgelser, der støtter effekten af thiotepa, er sammenfattet i det følgende:

Autolog HPCT

*Hæmatologiske sygdomme*

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

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

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

*Samlet overlevelse (OS):* Den samlede overlevelse varierede fra 29 % til 87 % med en

opfølgningsperiode, der varierede fra 22 til 63 måneder.

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

*Solide tumorer*

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

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

*Tilbagefald*: For alle konditioneringer, der omfatter thiotepa, er tilbagefaldsprocenten efter mere end ét år rapporteret til at være lavere end 60 %, som efter lægelig vurdering er tærskelen for påvisning af 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

opfølgningsperiode, der varierede fra 11,7 til 87 måneder.

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

Allogen HPCT

*Hæmatologiske sygdomme:*

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

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

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

*Tilbagefald*: For alle konditioneringer, der omfatter thiotepa, er tilbagefaldsprocenten efter mere end ét år rapporteret til at være lavere end 40 %, som efter lægelig vurdering er tærskelen for påvisning af 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

opfølgningsperiode, der varierede fra 7,3 til 120 måneder.

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

*Pædiatrisk population*

Autolog HPCT

*Solide tumorer*

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

*Sygdomsfri overlevelse:* Med en opfølgningsperiode på 36 til 57 måneder varierede den sygdomsfri overlevelse 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 konditioneringer, der omfatter thiotepa efter autolog HPCT, er effektive behandlingsstrategier til behandling af børn med solide tumorer.

*Tilbagefald*: For alle de rapporterede konditioneringer, der omfatter thiotepa, varierede

tilbagefaldsprocenten ved 12 til 57 måneder fra 33 % til 57 %. I betragtning af at alle patienter lider af recidiv af solide tumorer eller har solide tumorer med dårlige prognoser, støtter disse tal effekten af konditioneringer baseret på thiotepa.

*Samlet overlevelse (OS):* Den samlede overlevelse varierede fra 17 % til 84 % med en

opfølgningsperiode, der varierede fra 12,3 til 99,6 måneder.

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

Allogen HPCT

*Hæmatologiske sygdomme*

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

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

*Tilbagefald:* For alle de rapporterede konditioneringer, der omfatter thiotepa, varierede

tilbagefaldsprocenten fra 15 % til 44 %. Disse tal støtter effekten af konditioneringer baseret på thiotepa ved behandling af alle hæmatologiske sygdomme.

*Samlet overlevelse (OS):* Den samlede overlevelse varierede fra 50 % til 100 % med en

opfølgningsperiode, der varierede fra 9,4 til 121 måneder.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Thiotepa absorberes ikke pålideligt fra mave-tarm-kanalen: Manglende syrestabilitet bevirker, at thiotepa ikke kan 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 de cytokrome P450 CYP2B- og CYP3A-isoenzym-familier til den væsentligste og aktive metabolit TEPA (triethylen-phosphoramid). Den samlede mængde udskilt thiotepa og dets identificerede

metabolitter tegner sig for 54 % til 100 % af den samlede alkylerende aktivitet, hvilket angiver, at andre alkylerende metabolitter er til stede. Under omdannelse af GSH-konjugater til N-acetylcysteinkonjugater, dannes der GSH-, cysteinylglycin- og cystein-konjugater. Disse metabolitter findes ikke i urin og udskilles, hvis de dannes, sandsynligvis via galden eller som intermediære metabolitter, der hurtigt omdannes til thiotepa-merkapturat.

Elimination

Den samlede clearance for thiotepa varierede fra 11,4 til 23,2 l/t/m2. Eliminationshalveringstiden varierede fra 1,5 til 4,1 timer. De identificerede metabolitter, dvs. TEPA, monokloro-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 monokloro-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 Hjælpestoffer**

Natriumcarbonat

**6.2 Uforligeligheder**

Thiotepa er ustabilt i surt miljø.

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

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

*Thiotepa "Fresenius Kabi" 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning*

15 måneder.

*Thiotepa "Fresenius Kabi" 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning*

24 måneder.

Efter rekonstitution

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

Efter fortynding

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

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8℃.

**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 "Fresenius Kabi" 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

6 ml klart, rørformet hætteglas med chlorobutyl gummipropper med grøn aluminium kapsel med flip-off.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

Thiotepa "Fresenius Kabi" 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

10 ml klart, rørformet hætteglas med chlorobutyl gummipropper med blå aluminium kapsel med flip-off.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Klargøring af Thiotepa "Fresenius Kabi"

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

Som med andre cytotoksiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af thiotepa-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 "Fresenius Kabi" 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning*

Thiotepa "Fresenius Kabi" 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 "Fresenius Kabi" 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning*

Thiotepa "Fresenius Kabi" skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.

Ved hjælp af en sprøjte med kanyle 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 indgives.

Yderligere fortynding i infusionsposen

Den rekonstituerede opløsning er hypotonisk og skal fortyndes yderligere med 500 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning før indgivelse (1000 ml, hvis dosis er højere end 500 mg) eller med et passende volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) for at opnå en endelig thiotepa-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml.

Administration

Thiotepa "Fresenius Kabi" infusionsvæske, opløsning skal kontrolleres visuelt for partikler før indgivelse. Opløsninger med bundfald skal kasseres.

Før og efter hver infusion skal det fast indlagte kateter skylles med ca. 5 ml

natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

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

Bortskaffelse

Thiotepa "Fresenius Kabi" er kun til engangsbrug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi AB

Rapsgatan 7

75174 Uppsala

Sverige

**Repræsentant**

Fresenius Kabi

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

15 mg: 65556

100 mg: 65557

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. december 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. marts 2025