

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

TEPADINA 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
TEPADINA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TEPADINA 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).

TEPADINA 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, krystallinsk pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

TEPADINA er indiceret i kombination med andre kemoterapeutika:

- med eller uden helkropsbestråling (TBI), som konditionering før alloge 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 TEPADINA skal monitoreres af en læge med erfaring i konditionering før hæmatopoietisk progenitorcelletransplantation.

#### Dosering

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

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

#### Voksne

##### *AUTOLOG HPCT*

##### *Hæmatologiske sygdomme*

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### LYMFOMER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### CENTRALNERVESYSTEM (CNS)-LYMFOMER

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### MYELOMATOSE

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### *Solide tumorer*

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### BRYSTKRÆFT

Den anbefalede dosis varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### CNS-TUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### ÆGGESTOKKRÆFT

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### KIMCELLETUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### *ALLOGEN HPCT*

#### *Hæmatologiske sygdomme*

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## LYMFOMER

Den anbefalede dosis ved lymfomer er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## MYELOMATOSE

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## LEUKÆMI

Den anbefalede dosis varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## THALASSÆMI

Den anbefalede dosis er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## Pædiatrisk population

### *AUTOLOG HPCT*

#### *Solide tumorer*

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### *CNS-TUMORER*

Den anbefalede dosis varierer fra 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### *ALLOGEN HPCT*

#### *Hæmatologiske sygdomme*

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### *LEUKÆMI*

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### *THALASSÆMI*

Den anbefalede dosis varierer fra 200 mg/m<sup>2</sup>/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### *REFRAKTÆR CYTOPENI*

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### *GENETISKE SYGDOMME*

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele conditioneringen.

#### SEGLCELLEANÆMI

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele conditioneringen.

#### 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

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

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 1,5 ml (TEPADINA 15 mg) eller 10 ml (TEPADINA 100 mg) 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 TEPADINA-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml, hvis dosis er lavere end 250 mg. For instruktioner om rekonstitution og yderligere fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

##### *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. TEPADINA 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 alkylerende 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 et år efter ophør af behandlingen (se pkt. 4.6).

#### **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. azol-svampemidler, 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 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 pseudochoolinesterase 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. TEPADINA 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 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/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen, og en graviditetstest skal udføres, inden behandlingen påbegyndes. Mandlige patienter bør undgå at gøre en kvindelig partner gravid under behandling og i et år 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 alkyliserende 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 alkyliserende midler kan thiotepa nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør få kryopræservede sæd, inden behandling påbegyndes (se pkt. 5.3).

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

TEPADINA 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, akutte 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).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
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	Intrakranielt aneurisme Ekstrapyramidale symptomer Kognitiv forstyrrelse Hjerneblødning		Leukoencefalopati
Øjne	Konjunktivitis	Katarakt		
Øre og labyrint	Høreskade Ototoksicitet Tinnitus			
Hjerte	Arytmi	Takykardi Hjertesvigt	Kardiomyopati Myokarditis	
Vaskulære sygdomme	Lymfoedem Hypertension	Blødninger		
Luftveje, thorax og mediastinum	Idiopatisk lungesygdom Næseblod	Lungeødemer Hoste Pneumonitis	Hypoksi	
Mave-tarmkanalen	Kvalme Stomatitis Øsofagitis Opkastning Diarré Fordøjelsesbesvær Mavesmerter	Forstoppelse Gastrointestinal perforation Ileus	Mavesår	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
	Enteritis Colitis			
Lever og galdeveje	Venookklusiv leversygdom Hepatomegali Gulsot			
Hud og subkutane væv	Udslæt Kløe Alopeci	Erytem	Pigmentforandringer Erythrodermisk psoriasis	Alvorlige toksiske hudreaktioner, heriblandt Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygmerter Myalgi Artralgi			
Nyrer og urinveje	Hæmorrhagisk cystitis	Dysuria Oliguri Nyresvigt Cystitis Hæmatori		
Det reproduktive system og mammae	Azoospermi Amenoré Vaginal blødning	Menopausale symptomer Infertilitet, kvinde Infertilitet, mand		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Asteni Kuldegysninger Generelt ødem Betændelse ved injektionsstedet Smerter på injektionsstedet Slimhindeinflammation	Multiorgansvigt Smerte		
Undersøgelser	Vægtstigning Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjede aminotransferaser Forhøjet amylase i blodet	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet urinstof i blodet Forhøjet gamma-glutamyltransferase 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 ( $\geq 1/100$  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).

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 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 Næseblød Hypoksi Respirationsstop	Pulmonal arteriel hypertension
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Stomatitis Opkastning Diarré Mavesmerter	Enteritis Tarmobstruktion	
Lever og galdeveje	Venookklusiv leversygdom	Leversvigt	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt
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 afformodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 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.

## 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 cyto reduktion 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 myeloablative 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 alkylende 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 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 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 opfølgingsperioder 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 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 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 opfølgingsperioder 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 konditioneringsregimer, 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 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 den 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/m<sup>2</sup> til 75 l/m<sup>2</sup>, 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 alkylende stoffer, men den rolle, de spiller for thiotepas antitumor-aktivitet, skal stadig belyses. Thiotepa gennemgår oxidativ afsvoevling 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 alkylende aktivitet, hvilket angiver, at andre alkylende 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/m<sup>2</sup>. Eliminationshalveringstiden varierede fra 1,5 til 4,1 timer. De identificerede metabolitter, dvs. TEPA, monokloro-tepa og thiotepa-merkapturat, 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/m<sup>2</sup>, eller voksne, der modtog tilsvarende doser.

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

Virksomheden 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 Hjælpstoffer**

Ingen.

### **6.2 Uforligeligheder**

TEPADINA 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

2 år.

#### 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**

TEPADINA 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klart hætteglas af type I med gummiprop (klorobutyl) indeholdende 15 mg thiotepa.

Pakning med ét hætteglas.

TEPADINA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klart hætteglas af type I med gummiprop (butyl) indeholdende 100 mg thiotepa.

Pakning med ét hætteglas.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Klargøring af TEPADINA

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 cytotoxiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af TEPADINA-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 TEPADINA 15 mg

TEPADINA skal rekonstitueres med 1,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker.

Ved hjælp af en sprøjte med kanylen udtrækkes 1,5 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.

#### Rekonstitution TEPADINA 100 mg

TEPADINA 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 (9 %) injektionsvæske, opløsning til at opnå en endelig TEPADINA-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml.

Administration TEPADINA-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 infusions sæt, der er forsynet med et 0,2 µm integreret filter. Filtrering ændrer ikke opløsningens styrke.

#### Bortskaffelse

TEPADINA er kun til engangsbrug.

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italien

Tel: +39-02 40700445

adienne@adienne.com

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/001

EU/1/10/622/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010

Dato for seneste fornyelse: 17. november 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

TEPADINA 200 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning  
TEPADINA 400 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TEPADINA 200 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning  
En pose indeholder 200 mg thiotepa.  
Efter rekonstitution med solvensen vil hver ml opløsning indeholde 1 mg thiotepa.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Efter rekonstitution indeholder hver pose 709 mg (30,8 mmol) natrium.

TEPADINA 400 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning  
En pose indeholder 400 mg thiotepa.  
Efter rekonstitution med solvensen vil hver ml opløsning indeholde 1 mg thiotepa.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Efter rekonstitution indeholder hver pose 1 418 mg (61,6 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Pulver: hvidt pulver.

Solvens: klar opløsning, stort set fri for synlige partikler, pH 4,5-7,0.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

TEPADINA 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 TEPADINA skal overvåges af en læge med erfaring i konditionering før hæmatopoietisk progenitorcelletransplantation.

#### Dosering

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

TEPADINA-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/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### LYMFOMER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### LYMFOMER I CENTRALNERVESYSTEMET (CNS)

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### MYELOMATOSE

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### *Solide tumorer*

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### BRYSTKRÆFT

Den anbefalede dosis varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### CNS-TUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### ÆGGESTOKKRÆFT

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### KIMCELLETUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## *ALLOGEN HPCT*

### *Hæmatologiske sygdomme*

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **LYMFOMER**

Den anbefalede dosis ved lymfomer er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **MYELOMATOSE**

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **LEUKÆMI**

Den anbefalede dosis varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **THALASSÆMI**

Den anbefalede dosis er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## Pædiatrisk population

### *AUTOLOG HPCT*

#### *Solide tumorer*

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **CNS-TUMORER**

Den anbefalede dosis varierer fra 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## *ALLOGEN HPCT*

### *Hæmatologiske sygdomme*

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **LEUKÆMI**

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **THALASSÆMI**

Den anbefalede dosis varierer fra 200 mg/m<sup>2</sup>/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **REFRAKTÆR CYTOPENI**

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **GENETISKE SYGDOMME**

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **SEGLCELLEANÆMI**

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (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

TEPADINA er udelukkende til intravenøs anvendelse. Det skal administreres af en kvalificeret sundhedsperson som en 2-4 timer lang intravenøs infusion via et centralt venekateter.

Posen må kun fjernes fra aluminiumsindpakningen umiddelbart inden brug.

#### **TEPADINA 200 mg**

Ved behov skal dosisjustering af TEPADINA foretages ifølge fastlagt anvendelsesområde.

Hvis den påkrævede beregnede dosis er højere end 200 mg, men mindre end et multipel heraf, skal brugeren tilføje de påkrævede mg fra TEPADINA-hætteglas ved hjælp af en dedikeret port til TEPADINA 200 mg.

Hvis den påkrævede beregnede dosis er lavere end 200 mg, skal brugeren fjerne de unødvendige mg fuldt rekonstitueret 1 mg/ml opløsning eller indstille en infusionspumpe med den mængde lægemiddel, der skal administreres i ml.

#### **TEPADINA 400 mg**

Ved behov skal dosisjustering af TEPADINA foretages ifølge fastlagt anvendelsesområde.

Hvis den påkrævede beregnede dosis er højere end 400 mg, men mindre end et multipel heraf, skal brugeren tilføje de påkrævede mg fra TEPADINA-hætteglas ved hjælp af en dedikeret port til TEPADINA 400 mg.

Hvis den påkrævede beregnede dosis er lavere end 400 mg, skal brugeren fjerne de unødvendige mg fuldt rekonstitueret 1 mg/ml opløsning eller indstille en infusionspumpe med den mængde lægemiddel, der skal administreres i ml.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

#### *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 veno-okklusiv 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 pulmonal 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. TEPADINA 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 alkylerende 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 et år efter ophør af behandlingen (se pkt. 4.6).

TEPADINA 400 mg indeholder 1 418 mg (61,6 mmol) natrium pr. pose, svarende til 70,9 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

TEPADINA 200 mg indeholder 709 mg (30,8 mmol) natrium pr. pose, svarende til 35,5 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

#### **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. azol-svampemidler, 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 cyclofosamid. CYP2B6 fungerer som katalysator for den metaboliske omdannelse af cyclofosamid til dets aktive form 4-hydroxycyclofosamid (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 immunforsvar 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. TEPADINA 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 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 beslutes at behandle patienten med perorale antikoagulerende midler.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/Kontrception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen, og en graviditetstest skal udføres, inden behandlingen påbegyndes. Mandlige patienter må ikke få børn, mens de behandles, og i et år 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 kryopræservede sæd, inden behandling påbegyndes (se pkt. 5.3).

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

TEPADINA 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**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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 allogene HPCT, selv om der ikke var direkte sammenhæng.

De hyppigst indberettede uønskede reaktioner i de forskellige konditioneringsregimer, der omfatter thiotepa, er: infektioner, cytopeni, aGvHD og cGvHD, 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).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
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	

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
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		
Luftveje, thorax og mediastinum	Idiopatisk lungesygdom Næseblod	Lungeødemer Hoste Pneumonitis	Hypoksi	
Mave-tarmkanalen	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	Pigmentforandringer Erythrodermisk psoriasis	Alvorlige toksiske hudreaktioner, heriblandt Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerter Myalgi Artralgi			
Nyrer og urinveje	Hæmorrhagisk cystitis	Dysuria Oliguri Nyresvigt Cystitis Hæmatori		
Det reproduktive system og mammae	Azoospermi Amenoré Vaginal blødning	Menopausale symptomer Infertilitet, kvinde Infertilitet, mand		

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Asteni Kuldegysninger Generelt ødem Betændelse ved injektionsstedet Smerter på injektionsstedet Slimhindeinflammation	Multiorgansvigt Smerte		
Undersøgelser	Vægtstigning Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjede aminotransferaser Forhøjet amylase i blodet	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet urinstof i blodet Forhøjet gamma-glutamyltransferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet aspartataminotransferase		

### Pædiatrisk population

De bivirkninger, som med rimelighed kan henføres til konditioneringen, der omfatter thiotepa, som blev rapporteret for børn i mere end ét isoleret tilfælde, er anført nedenfor efter organklasse og hyppighed. Bivirkningerne er inden for hver hyppighedsgruppe anført efter faldende aqlvorlighed. 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).

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 Hypoglykæmi		
Psykiske forstyrrelser	Ændringer i psykisk tilstand	Psykisk lidelse som følge af almen sygdomstilstand	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt
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-Johnson 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 [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

#### 4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af thiotepa. De vigtigste bivirkninger, der 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.

## 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 kvælstofsennepegas. 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 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 konditionering 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 konditioneringer, der omfatter thiotepa efter autolog HPCT, er effektive valg til behandling af patienter med solide tumorer.

*Tilbagefald:* For alle konditionerings, 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 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 konditioneringen med thiotepa til autolog HPCT hos voksne med solide tumorer.

## Allogen HPCT

### Hæmatologiske sygdomme

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

*GvHD (graft versus host-sygdom):* Alle de vurderede konditionerings 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 konditionerings, der omfatter thiotepa efter allogen HPCT, er effektive valg til behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme.

*Tilbagefald:* For alle konditionerings, 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 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 konditioneringsne med thiotepa til allogen HPCT hos voksne med hæmatologiske sygdomme.

## *Pædiatrisk population*

## Autolog HPCT

### Solide tumorer

*Engraftment:* Engraftment er opnået med alle rapporterede konditionerings, 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 konditionerings, der omfatter thiotepa efter autolog HPCT, er effektive behandlingsstrategier til behandling af børn med solide tumorer.

*Tilbagefald:* For alle de rapporterede konditionerings, 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 konditionerings 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 konditioneringsne 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 konditionering, der omfatter thiotepa efter allogene 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 konditionering med thiotepa til allogene 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 rummodel med en hurtig fordelingsfase. Fordelingsvolumenet for thiotepa er stort, og det varierer i henhold til rapporter fra 40,8 l/m<sup>2</sup> til 75 l/m<sup>2</sup>, 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 afsvoivning 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-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.

### Eliminering

Den samlede clearance for thiotepa varierede fra 11,4 til 23,2 l/t/m<sup>2</sup>. Eliminationshalveringstiden varierede fra 1,5 til 4,1 timer. De identificerede metabolitter, dvs. TEPA, monokloro-tepa og thiotepa-merkapturat, 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/icke-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/m<sup>2</sup>, eller voksne, der modtog tilsvarende doser.

#### *Nyreinsufficiens:*

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

#### *Leverinsufficiens:*

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**

#### Pulver

Ingen

#### Solvens

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

TEPADINA 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**

#### Inaktiveret pose

2 år.

#### Efter aktivering af posen og rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme efter aktivering og rekonstitution.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning af det rekonstituerede lægemiddel i den aktiverede pose er dokumenteret i op til 48 timer ved 2 til 8°C og i op til 6 timer ved 25 °C.

Hvis produktet ikke anvendes straks er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og må ikke overstige ovennævnte forhold, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

Må ikke nedfryses.

Posen skal opbevares i aluminiumsindpakningen for at beskytte mod aktivering.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

TEPADINA 200 mg

TEPADINA leveres som en dobbeltkammerpose, der indeholder 200 mg pulver i et kammer og 200 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, i det andet kammer.

TEPADINA 400 mg

TEPADINA leveres som en dobbeltkammerpose, der indeholder 400 mg pulver i et kammer og 400 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, i det andet kammer.

Posen med TEPADINA 200 mg og 400 mg er lavet af en flerlags polyolefin/styren-blok-copolymer, og den er samlet med tre slanger, der er fremstillet af det samme polyolefin/styren-materiale, og forsynet med forskellige lukkesystemer:

- twist off-åbning (polypropylen eller termoplastisk elastomer)
- nip-cap-connector sammensat af luer lock-lukning (silikone/polycarbonat) og cap-connector (polypropylen)
- blindåbning, der kun anvendes under fremstilling (frysetørring), er lavet af polypropylen med klorbutyl-lyo-prop og forseglet med flip-off-foseglinger af aluminium.

Hver pose er pakket i en aluminiumsindpakning.

Pakningsstørrelse med 1 pose.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### Klargøring af TEPADINA

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 cytotoxiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af TEPADINA-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.

### Aktivering og rekonstitution

TEPADINA posen skal rekonstitueres med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den endelige rekonstituerede opløsning opnås efter forseglingen mellem dobbeltkammerne brydes og posens indhold (pulver og solvens) blandes, indtil der er sket en fuldstændig opløsning af pulveret.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

Der må kun anvendes farveløse opløsninger uden synlige partikler.

### Dosisjusteringer beregnet iht. dosering (pkt. 4.2)

TEPADINA 200 mg

For at sikre at den korrekte dosis administreres, kan det være nødvendigt med en justering ved fjernelse eller tilsætning af opløsningen som følger:

- fjernelse (hvis den krævede dosis er mindre end 200 mg)

fjern efter behov et passende volumen af en rekonstituerede opløsning (1 mg/ml) med en graduert sprøjte ved hjælp af luer-åbningen (trin 5 i brugsanvisningen i indlægssedlen) eller indstil en infusionspumpe med mængden af lægemiddel, som skal administreres i ml

- *tilsætning (hvis den krævede dosis er større end 200 mg)*  
det passende volumen af den rekonstituerede opløsning fra TEPADINA 15 mg eller 100 mg hætteglas (10 mg/ml) skal overføres til infusionsposen med TEPADINA 200 mg gennem den dedikerede luer-port (trin 5 i brugsanvisningen i indlægssedlen).

#### TEPADINA 400 mg

Før at sikre at den korrekte dosis administreres, kan det være nødvendigt med en justering ved fjernelse eller tilsætning af opløsningen som følger:

- *fjernelse (hvis den krævede dosis er mindre end 400 mg)*  
fjern efter behov et passende volumen af en rekonstituerede opløsning (1 mg/ml) med en graduert sprøjte ved hjælp af luer-åbningen (trin 5 i brugsanvisningen i indlægssedlen) eller indstil en infusionspumpe med mængden af lægemiddel, som skal administreres i ml
- *tilsætning (hvis den krævede dosis er større end 400 mg)*  
det passende volumen af den rekonstituerede opløsning fra TEPADINA 15 mg eller 100 mg hætteglas (10 mg/ml) skal overføres til infusionsposen med TEPADINA 400 mg gennem den dedikerede luer-port (trin 5 i brugsanvisningen i indlægssedlen).

#### Administration

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

Infusionsopløsningen skal administreres til patienten ved hjælp af et infusionssæt, der er forsynet med et 0,2 µm in-line filter. Filtrering ændrer ikke opløsningens styrke.

#### Bortskaffelse

TEPADINA er udelukkende til engangsbrug.

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/003  
EU/1/10/622/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010  
Dato for seneste fornyelse: 17. november 2014

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske

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

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TEPADINA 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 15 mg thiotepa. Efter rekonstitution med 1,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 10 mg thiotepa.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for otte timer, hvis det opbevares i køleskab.  
Efter fortynding skal lægemidlet anvendes inden for 24 timer, hvis det opbevares i køleskab.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

TEPADINA 15 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

TEPADINA 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa  
Intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

15 mg

**6. ANDET**

ADIENNE S.r.l. S.U.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TEPADINA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 100 mg thiotepa. Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 10 mg thiotepa.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for otte timer, hvis det opbevares i køleskab.  
Efter fortynding skal lægemidlet anvendes inden for 24 timer, hvis det opbevares i køleskab.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

TEPADINA 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

TEPADINA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa  
Intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

100 mg

**6. ANDET**

ADIENNE S.r.l. S.U.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TEPADINA 200 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En pose indeholder 200 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Solvens: natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning.

En pose indeholder 200 mg thiotepa og 200 ml solvens.

1 pose

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Aktiver forseglingen og bland forsigtigt pulver og solvens.

Læs indlægssedlen inden brug for yderligere vejledning og anbefalet dosis.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter aktivering af posen og rekonstitution: Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.  
Opbevar posen i aluminiumsindpakningen for at beskytte mod aktivering.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

TEPADINA 200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****Aluminiumsindpakning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TEPADINA 200 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En pose indeholder 200 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Solvens: natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning.

En pose indeholder 200 mg thiotepa og 200 ml solvens.

1 pose

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Aktiver forseglingen og bland forsigtigt pulver og solvens.

Læs indlægssedlen inden brug for yderligere vejledning og anbefalet dosis.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter aktivering af posen og rekonstitution: Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.  
Opbevar posen i aluminiumsindpakningen for at beskytte mod aktivering.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

### Etiket til indre pose

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

TEPADINA 200 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En pose indeholder 200 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Solvens: natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning.

En pose indeholder 200 mg thiotepa og 200 ml solvens.

1 pose

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

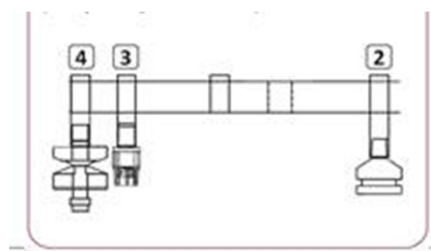
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug for yderligere vejledning og anbefalet dosis.

2 – Blindåbning (denne åbning må ALDRIG anvendes)

3 – Luer-åbning (til dosisjustering og infusion af lægemidlet)

4 – Twist-off-åbning (til infusion af lægemidlet)



#### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter aktivering af posen og rekonstitution: Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

Opbevar posen i aluminiumsindpakningen for at beskytte mod aktivering.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TEPADINA 400 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En pose indeholder 400 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Solvens: natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning.

En pose indeholder 400 mg thiotepa og 400 ml solvens.

1 pose

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Aktiver forseglingen og bland forsigtigt pulver og solvens.

Læs indlægssedlen inden brug for yderligere vejledning og anbefalet dosis.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter aktivering af posen og rekonstitution: Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.  
Opbevar posen i aluminiumsindpakningen for at beskytte mod aktivering.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

TEPADINA 400 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

### **Aluminiumsindpakning**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TEPADINA 400 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En pose indeholder 400 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Solvens: natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning.

En pose indeholder 400 mg thiotepa og 400 ml solvens.

1 pose

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Aktiver forseglingen og bland forsigtigt pulver og solvens.

Læs indlægssedlen inden brug for yderligere vejledning og anbefalet dosis.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk.

#### **8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter aktivering af posen og rekonstitution: Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.  
Opbevar posen i aluminiumsindpakningen for at beskytte mod aktivering.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

### Etiket til indre pose

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

TEPADINA 400 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning  
thiotepa

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En pose indeholder 400 mg thiotepa.  
Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Solvens: natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.  
Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

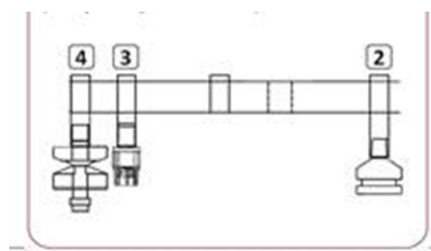
#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning.  
En pose indeholder 400 mg thiotepa og 400 ml solvens.  
1 pose

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.  
Læs indlægssedlen inden brug for yderligere vejledning og anbefalet dosis.

- 2 – Blindåbning (denne åbning må ALDRIG anvendes)
- 3 – Luer-åbning (til dosisjustering og infusion af lægemidlet)
- 4 – Twist-off-åbning (til infusion af lægemidlet)



#### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter aktivering af posen og rekonstitution: Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

Opbevar posen i aluminiumsindpakningen for at beskytte mod aktivering.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/622/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### TEPADINA 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

thiotepa

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPADINA
3. Sådan får du TEPADINA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

TEPADINA indeholder det aktive stof thiotepa, som tilhører en gruppe af lægemidler mod kræft, som kaldes alkyliserende midler.

TEPADINA bruges til forberedelse af patienter til knoglemarvstransplantation. Det fungerer ved at ødelægge knoglemarvsceller, hvilket muliggør transplantation af nye knoglemarvsceller (hæmatopoietiske progenitorceller). Derved bliver kroppen i stand til at producere sunde blodlegemer. TEPADINA kan anvendes til voksne, børn og unge.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPADINA**

##### **Du må ikke få ikke TEPADINA**

- hvis du er allergisk over for thiotepa
- hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid
- hvis du ammer
- hvis du skal vaccineres mod gul feber eller med vacciner, der indeholder levende virus eller bakterier.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, hvis du har:

- lever- eller nyreproblemer
- hjerte- eller lungeproblemer
- kramper/anfald (epilepsi), eller du tidligere har haft dette (hvis du behandles med phenytoin eller fosphenytoin).

Da TEPADINA ødelægger knoglemarvsceller, som er ansvarlige for at producere blodceller, bliver der taget regelmæssige blodprøver under behandlingen for at kontrollere antallet af dine blodlegemer.

Du får midler mod infektion for at forebygge og behandle infektioner.

TEPADINA kan forårsage en anden kræfttype i fremtiden. Lægen vil drøfte denne risiko med dig.

### **Brug af andre lægemidler sammen med TEPADINA**

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller har mistanke om at du er gravid, skal du kontakte lægen, inden du får TEPADINA. Du må ikke få TEPADINA under graviditet.

Både kvinder og mænd, der modtager TEPADINA, skal anvende sikker prævention under behandlingen. Mænd må ikke gøre en kvinde gravid, mens de behandles med TEPADINA og i et år efter ophør af behandlingen.

Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælk. Som en sikkerhedsforanstaltning må kvinder ikke amme under behandling med TEPADINA.

TEPADINA kan nedsætte frugtbarheden hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør søge råd om nedfrysning af sæd, inden behandling påbegyndes.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er sandsynligt, at visse bivirkninger ved thiotepa, som f.eks. svimmelhed, hovedpine og sløret syn, kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du bemærker disse bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **3. Sådan får du TEPADINA**

Lægen fastlægger din dosis ud fra din kropsoverflade eller -vægt og din sygdom.

### **Sådan gives TEPADINA**

TEPADINA indgives af en kvalificeret sundhedsperson som en intravenøs infusion (drop i en vene) efter rekonstitution af den enkelte pose. Hver infusion tager 2-4 timer.

### **Indgivelseshyppighed**

Du vil modtage dine infusioner hver 12. eller 24. time. Behandlingen kan vare op til 5 dage. Indgivelseshyppigheden og varigheden af behandlingen afhænger af din sygdom.

## **4. Bivirkninger**

TEPADINA kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger ved TEPADINA-behandling eller transplantationsproceduren kan omfatte

- fald i antallet af blodlegemer (tilsigtet virkning af lægemidlet for at forberede dig til din transplantation)
- infektion
- leverlidelser, herunder blokering af en levervene
- transplantat angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- åndedrætsproblemer

Lægen vil regelmæssigt overvåge niveauet af dine blodlegemer og leverenzymmer for at konstatere og afhjælpe de ovenfor nævnte bivirkninger.

Bivirkninger ved TEPADINA kan forekomme med bestemte hyppigheder, som er defineret på følgende måde:

**Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)**

- øget modtagelighed for infektioner
- betændelsestilstand i hele kroppen (sepsis (blodforgiftning))
- nedsat antal hvide blodlegemer, blodplader og røde blodlegemer (blodmangel)
- de transplanterede celler angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- svimmelhed, hovedpine, sløret syn
- ukontrolleret rysten (krampe)
- snurrende, prikkende fornemmelse eller følelseløshed (paræstesi)
- delvist tab af bevægelsesevne
- hjertestop
- kvalme, opkastning, diarré
- betændelse i slimhinderne i munden (mucositis)
- irriteret mave, spiserør, tarm
- tyktarmsbetændelse
- anoreksi, nedsat appetit
- højt blodsukkerniveau
- hududslæt, -kløe og -afskalning
- ændret hudfarve (må ikke forveksles med gulsot - se nedenfor)
- rødme i huden (erytem)
- hårtab
- ryg- og mavesmerter, smerter
- muskel- og ledsmerter
- unormale elektriske impulser i hjertet (arytmi)
- betændelse i lungevæv
- forstørret lever
- ændret organfunktion
- blokering af levervene (veno-occlusiv sygdom, VOD)
- gulfarvning af hud og øjne (gulsot)
- nedsat hørelse
- lymfeobstruktion
- højt blodtryk
- øgede niveauer af lever-, nyre- og fordøjelsesenzymer
- unormale elektrolytter i blodet
- øget vægt
- feber, generel svækkelse, kuldegysninger
- blødninger
- næseblod
- generelle hævelser på grund af væskeophobning (ødemer)
- smerter eller betændelse ved injektionsstedet
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- nedsat sædcelletal
- vaginal blødning
- udeblivende menstruation (amenoré)
- hukommelsestab
- forsinket vægt- og højdeøgning
- blæredysfunktion
- underproduktion af testosteron
- utilstrækkelig produktion af tyreoida (skjoldbruskkirtel)-hormon
- utilstrækkelig hypofyseaktivitet
- forvirringstilstand

**Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 patienter)**

- angst, forvirring
- unormal bulen udad af en af pulsårerne i hjernen (hjerneaneurisme)
- øget kreatinin-niveau
- allergiske reaktioner



- tillukning af et blodkar (blodprop)
- hjerterytmeforstyrrelse
- hjertesvigt
- kardiovaskulære forstyrrelser
- iltmangel
- væskeansamling i lungerne (lungeødemer)
- lungeblødning
- åndedrætsstop
- blod i urinen (hæmaturi) og moderat nedsat nyrefunktion
- blærebetændelse
- ubehag ved vandladning og nedsat urinproduktion (disuri og oliguri)
- øget mængde nitrogenforbindelser i blodbanen (stigning i BUN)
- grå stær
- nedsat leverfunktion
- hjerneblødning
- hoste
- forstoppelse og maveproblemer
- tarmobstruktion
- maveperforation
- ændringer i muskeltonus
- udtalt mangel på koordination af muskelbevægelser
- blå mærker som følge af et lavt antal blodplader
- overgangsaldersymptomer
- kræft (andre primære ondartede sygdomme)
- unormal hjernefunktion
- ufrugtbarhed hos mænd og kvinder

#### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter)**

- betændelse i huden og afskalning af huden (erythrodermisk psoriasis)
- delirium, nervøsitet, hallucination, uro
- mavesår
- betændelse i hjertets muskelvæv (myocarditis)
- unormal hjertetilstand (kardiomyopati)

#### **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)**

- forhøjet blodtryk i arterierne (blodkar) i lungerne (pulmonal arteriel hypertension)
- alvorlige hudskader (f.eks. alvorlige læsioner, væskefyldte blærer, osv.), der kan involvere hele kroppen, hvilket endog kan være livstruende
- skader i en del af hjernen (den såkaldte hvide substans), der endog kan være livstruende (leukoencefalopati)

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke TEPADINA efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

Må ikke nedfryses.

Efter rekonstitution er lægemidlet stabilt i otte timer, hvis det opbevares ved 2 °C - 8 °C.

Efter fortynding er lægemidlet stabilt i 24 timer, hvis det opbevares ved 2 °C - 8 °C, og i 4 timer, hvis det opbevares ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes øjeblikkeligt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### TEPADINA indeholder:

- Aktivt stof: thiotepa. Et hætteglas indeholder 15 mg thiotepa. Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg thiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA indeholder ikke andre ingredienser.

### Udseende og pakningsstørrelser

TEPADINA er et hvidt, krystallinsk pulver, som leveres i et hætteglas, der indeholder 15 mg thiotepa. Hver æske indeholder 1 hætteglas.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Accord Healthcare bv  
Tèl/Tel:+32 51 79 40 12

#### **Lietuva**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

#### **България**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Тел: +48 22 577 28 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Accord Healthcare bv  
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

#### **Česká republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

#### **Magyarország**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

#### **Danmark**

Accord Healthcare AB  
Tlf.: + 46 8 624 00 25

#### **Malta**

Accord Healthcare Ireland Ltd  
Tel: +44 (0) 208 901 3370

#### **Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

#### **Nederland**

Accord Healthcare B.V.  
Tel: +31 30 850 6014

#### **Eesti**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

#### **Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

#### **Ελλάδα**

Accord Healthcare Italia Srl  
Τηλ: + 39 02 943 23 700

#### **Österreich**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +43 (0)662 424899-0

**España**

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

**France**

Accord Healthcare France SAS  
Tél: +33 (0)320 401 770

**Hrvatska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Ireland**

Accord Healthcare Ireland Ltd  
Tel: +44 (0)1271 385257

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

Accord Healthcare Italia Srl  
Tel: +39 02 943 23 700

**Κύπρος**

Accord Healthcare S.L.U.  
Τηλ: + 34 93 301 00 64

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Polska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Portugal**

Accord Healthcare, Unipessoal Lda  
Tel: +351 214 697 835

**România**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Slovenija**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Slovenská republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Suomi/Finland**

Accord Healthcare Oy  
Puh/Tel: + 358 10 231 4180

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord-UK Ltd  
Tel: +44 (0)1271 385257

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner.

## VEJLEDNING I KLARGØRING

### TEPADINA 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Thiotepa

Læs denne vejledning før klargøring og administration af TEPADINA.

#### 1. PRÆSENTATION

TEPADINA leveres som 15 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. TEPADINA skal rekonstitueres og fortyndes, før det administreres.

#### 2. DOSERING OG ADMINISTRATION

##### Beregning af dosis af TEPADINA

TEPADINA administreres i forskellige doser i kombination med andre kemoterapeutika før konventionel transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT) ved behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme eller solide tumorer.

TEPADINA-dosering afhænger for voksne og børn efter typen af HPCT (autolog eller allogen) og sygdommen.

##### Dosering for voksne

##### *AUTOLOG HPCT*

##### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### LYMFOMER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### LYMFOMER I CENTRALNERVESYSTEM (CNS)

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### MYELOMATOSE

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## **Solide tumorer**

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### BRYSTKRÆFT

Den anbefalede dosis varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra tre op 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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### CNS-TUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra tre op 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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### ÆGGESTOKKRÆFT

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### KIMCELLETUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## *ALLOGEN HPCT*

## **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### LYMFOMER

Den anbefalede dosis ved lymfomer er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### MYELOMATOSE

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### LEUKÆMI

Den anbefalede dosis varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### THALASSÆMI

Den anbefalede dosis er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## Dosering hos pædiatriske patienter

### *AUTOLOG HPCT*

#### **Solide tumorer**

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### CNS-TUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### *ALLOGEN HPCT*

#### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### LEUKÆMI

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### THALASSÆMI

Den anbefalede dosis varierer fra 200 mg/m<sup>2</sup>/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### REFRAKTÆR CYTOPENI

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### GENETISKE SYGDOMME

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### SEGLCELLEANÆMI

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### Rekonstitution

TEPADINA skal rekonstitueres med 1,5 ml sterilt vand til injektion.

Ved hjælp af en sprøjte med kanyl udtrækkes 1,5 ml sterilt vand til injektion aseptisk.

Injicer indholdet af den fyldte sprøjte 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 opaliserede. 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 %) injektionsopløsning før administration (1 000 ml, hvis dosis er højere end 500 ml) eller med en passende mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til at opnå en endelig TEPADINA-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml.

Administration TEPADINA-infusionsopløsning skal kontrolleres visuelt for partikler før administration. Opløsninger med bundfald skal kasseres.

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

TEPADINA skal administreres under aseptiske forhold som en 2-4 timer lang infusion ved stuetemperatur (ca.25 °C) og under normale lysforhold.

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

### **3. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE SAMT ANDEN HÅNDBETING**

#### Generelt

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 cytotoxiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af TEPADINA-opløsninger for at forhindre utilsigtet kontakt med hud eller slimhinder. Der kan forekomme topikale reaktioner efter utilsigtet eksponering for thiotepa. Det tilrådes derfor at anvende handsker, når opløsningen forberedes til injektion. 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.

#### Bortskaffelse

TEPADINA er kun til engangsbrug.

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

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### TEPADINA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

thiotepa

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPADINA
3. Sådan får du TEPADINA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

TEPADINA indeholder det aktive stof thiotepa, som tilhører en gruppe af lægemidler mod kræft, som kaldes alkyliserende midler.

TEPADINA bruges til forberedelse af patienter til knoglemarvstransplantation. Det fungerer ved at ødelægge knoglemarvsceller, hvilket muliggør transplantation af nye knoglemarvsceller (hæmatopoietiske progenitorceller). Derved bliver kroppen i stand til at producere sunde blodlegemer. TEPADINA kan anvendes til voksne, børn og unge.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPADINA**

##### **Du må ikke få TEPADINA**

- hvis du er allergisk over for thiotepa
- hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid
- hvis du ammer
- hvis du skal vaccineres mod gul feber eller med vacciner, der indeholder levende virus eller bakterier.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, hvis du har:

- lever- eller nyreproblemer
- hjerte- eller lungeproblemer
- kramper/anfald (epilepsi), eller du tidligere har haft dette (hvis du behandles med phenytoin eller fosphenytoin).

Da TEPADINA ødelægger knoglemarvsceller, som er ansvarlige for at producere blodceller, bliver der taget regelmæssige blodprøver under behandlingen for at kontrollere antallet dine blodlegemer.

Du får midler mod infektion for at forebygge og behandle infektioner.



TEPADINA kan forårsage en anden kræfttype i fremtiden. Lægen vil drøfte denne risiko med dig.

### **Brug af andre lægemidler sammen med TEPADINA**

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller har mistanke om at du er gravid, skal du kontakte lægen, inden du får TEPADINA. Du må ikke få TEPADINA under graviditet.

Både kvinder og mænd, der får TEPADINA, skal anvende sikker prævention under behandlingen. Mænd må ikke gøre en kvinde gravid, mens de behandles med TEPADINA, og i et år efter ophør af behandlingen.

Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælk. Som en sikkerhedsforanstaltning må kvinder ikke amme under behandling med TEPADINA.

TEPADINA kan nedsætte frugtbarheden hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør søge råd om nedfrysning af sæd, inden behandling påbegyndes

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er sandsynligt, at visse bivirkninger ved thiotepa, som f.eks. svimmelhed, hovedpine og sløret syn, kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du bemærker disse bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **3. Sådan får du TEPADINA**

Lægen fastlægger din dosis ud fra din kropsoverflade eller -vægt og din sygdom.

### **Sådan gives TEPADINA**

TEPADINA indgives af en kvalificeret sundhedsperson som en intravenøs infusion (drop i en vene) efter rekonstitution af den enkelte pose. Hver infusion tager 2-4 timer.

### **Indgivelseshyppighed**

Du vil modtage dine infusioner hver 12. eller 24. timer. Behandlingen kan vare op til 5 dage. Indgivelseshyppigheden og varigheden af behandlingen afhænger af din sygdom.

## **4. Bivirkninger**

TEPADINA kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger ved TEPADINA-behandling eller transplantationsproceduren kan omfatte

- fald i antallet af blodlegemer (tilsigtet virkning af lægemidlet for at forberede dig til din transplantation)
- infektion
- leverlidelser, herunder blokering af en levervene
- transplantatet angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- åndedrætsproblemer

Lægen vil regelmæssigt overvåge niveauet af dine blodlegemer og leverenzymmer for at konstatere og afhjælpe de ovenfor nævnte bivirkninger.

Bivirkninger ved TEPADINA kan forekomme med bestemte hyppigheder, som er defineret på følgende måde:

**Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)**

- øget modtagelighed for infektioner
- betændelsestilstand i hele kroppen (sepsis (blodforgiftning))
- nedsat antal hvide blodlegemer, blodplader og røde blodlegemer (blodmangel)
- de transplanterede celler angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- svimmelhed, hovedpine, sløret syn
- ukontrolleret rysten (krampe)
- snurrende, prikkende fornemmelse eller følelseløshed (paræstesi)
- delvist tab af bevægelsesevne
- hjertestop
- kvalme, opkastning, diarré
- betændelse i slimhinderne i munden (mucositis)
- irriteret mave, spiserør, -tarm
- tyktarmsbetændelse
- anoreksi, nedsat appetit
- højt blodsukkerniveau
- hududslæt, -kløe og -afskalning
- ændret hudfarve (må ikke forveksles med gulsot - se nedenfor)
- rødme i huden (erytem)
- hårtab
- ryg- og mavesmerter, smerter
- muskel- og ledsmerter
- unormale elektriske impulser i hjertet (arytmi)
- betændelse i lungevæv
- forstørret lever
- ændret organfunktion
- blokering af levervene (veno-okklusiv sygdom, VOD)
- gulfarvning af hud og øjne (gulsot)
- nedsat hørelse
- lymfeobstruktion
- højt blodtryk
- øgede niveauer af lever-, nyre- og fordøjelsesenzymer
- unormale elektrolytter i blodet
- øget vægt
- feber, generel svækkelse, kuldegysninger
- blødninger
- næseblod
- generelle hævelser på grund af væskeophobning (ødemer)
- smerter eller betændelse ved injektionsstedet
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- nedsat sædcelletal
- vaginal blødning
- udeblivende menstruation (amenoré)
- hukommelsestab
- forsinket vægt- og højdeøgning
- blæredysfunktion
- underproduktion af testosteron
- utilstrækkelig produktion af tyreoida (skjoldbruskkirtel)-hormon
- utilstrækkelig hypofyseaktivitet
- forvirringstilstand

**Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)**

- angst, forvirring
- unormal bulen udad af en af pulsårerne i hjernen (hjerneaneurisme)
- øget kreatinin-niveau
- allergiske reaktioner
- tillukning af et blodkar (blodprop)

- hjerterytmeforstyrrelse
- hjertesvigt
- kardiovaskulære forstyrrelser
- iltmangel
- væskeansamling i lungerne (lungeødemer)
- lungeblødning
- åndedrætsstop
- blod i urinen (hæmaturi) og moderat nedsat nyrefunktion
- blærebetændelse
- ubehag ved vandladning og nedsat urinproduktion (disuri og oliguri)
- øget mængde nitrogenforbindelser i blodbanen (stigning i BUN)
- grå stær
- nedsat leverfunktion
- hjerneblødning
- hoste
- forstoppelse og maveproblemer
- tarmobstruktion
- maveperforation
- ændringer i muskeltonus
- udtalt mangel på koordination af muskelbevægelser
- blå mærker som følge af et lavt antal blodplader
- overgangsalder symptomer
- kræft (andre primære ondartede sygdomme)
- unormal hjernefunktion
- ufrugtbarhed hos mænd og kvinder

#### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)**

- betændelse i huden og afskalning af huden (erythrodermisk psoriasis)
- delirium, nervøsitet, hallucination, uro
- mavesår
- betændelse i hjertets muskelvæv (myocarditis)
- unormal hjertetilstand (kardiomyopati)

#### **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)**

- forhøjet blodtryk i arterierne (blodkar) i lungerne (pulmonal arteriel hypertension)
- alvorlige hudskader (f.eks. alvorlige læsioner, væskefyldte blærer, osv.), der kan involvere hele kroppen, hvilket endog kan være livstruende
- skader i en del af hjernen (den såkaldte hvide substans), der endog kan være livstruende (leukoencefalopati)

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

Efter rekonstitution er lægemidlet stabilt i otte timer, hvis det opbevares ved 2 °C - 8 °C.

Efter fortynding er lægemidlet stabilt i 24 timer, hvis det opbevares ved 2 °C - 8 °C og i 4 timer, hvis det opbevares ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes øjeblikkeligt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### TEPADINA indeholder:

- Aktivt stof: thiotepa. Et hætteglas indeholder 100 mg thiotepa. Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg thiotepa (10 mg/ml).
- TEPADINA indeholder ikke andre ingredienser.

### Udseende og pakningsstørrelser

TEPADINA er et hvidt, krystallinsk pulver, som leveres i et hætteglas, der indeholder 100 mg thiotepa.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italien

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Accord Healthcare bv

Tel/Tel: +32 51 79 40 12

#### **Lietuva**

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

#### **България**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел: +48 22 577 28 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Accord Healthcare bv

Tel/Tel: +32 51 79 40 12

#### **Česká republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

#### **Magyarország**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

#### **Danmark**

Accord Healthcare AB

Tlf.: + 46 8 624 00 25

#### **Malta**

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

#### **Deutschland**

Accord Healthcare GmbH

Tel: +49 89 700 9951 0

#### **Nederland**

Accord Healthcare B.V.

Tel: +31 30 850 6014

#### **Eesti**

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

#### **Norge**

Accord Healthcare AB

Tlf: + 46 8 624 00 25

#### **Ελλάδα**

Accord Healthcare Italia Srl

Τηλ: + 39 02 943 23 700

#### **Österreich**

Accord Healthcare GmbH

Tel: +43 (0)662 424899-0

**España**

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

**France**

Accord Healthcare France SAS  
Tél: +33 (0)320 401 770

**Hrvatska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Ireland**

Accord Healthcare Ireland Ltd  
Tel: +44 (0)1271 385257

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

Accord Healthcare Italia Srl  
Tel: +39 02 943 23 700

**Κύπρος**

Accord Healthcare S.L.U.  
Τηλ: + 34 93 301 00 64

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Polska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Portugal**

Accord Healthcare, Unipessoal Lda  
Tel: +351 214 697 835

**România**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Slovenija**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Slovenská republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Suomi/Finland**

Accord Healthcare Oy  
Puh/Tel: + 358 10 231 4180

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord-UK Ltd  
Tel: +44 (0)1271 385257

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner.

## VEJLEDNING I KLARGØRING

### TEPADINA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Thiotepa

Læs denne vejledning før klargøring og administration af TEPADINA.

#### 1. PRÆSENTATION

TEPADINA leveres som 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. TEPADINA skal rekonstitueres og fortyndes, før det administreres.

#### 2. DOSERING OG ADMINISTRATION

##### Beregning af dosis af TEPADINA

TEPADINA administreres i forskellige doser i kombination med andre kemoterapeutika før konventionel transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT) ved behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme eller solide tumorer.

TEPADINA-dosering afhænger for voksne og børn efter typen af HPCT (autolog eller alloge) og sygdommen.

##### Dosering for voksne

##### *AUTOLOG HPCT*

##### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### LYMFOMER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### LYMFOMER I CENTRALNERVESYSTEM (CNS)

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### MYELOMATOSE

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## **Solide tumorer**

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### BRYSTKRÆFT

Den anbefalede dosis varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra tre op 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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### CNS-TUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra tre op 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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### ÆGGESTOKKRÆFT

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### KIMCELLETUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## *ALLOGEN HPCT*

## **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### LYMFOMER

Den anbefalede dosis ved lymfomer er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### MYELOMATOSE

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### LEUKÆMI

Den anbefalede dosis varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### THALASSÆMI

Den anbefalede dosis er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

## Dosering hos pædiatriske patienter

### *AUTOLOG HPCT*

#### **Solide tumorer**

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### CNS-TUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### *ALLOGEN HPCT*

#### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### LEUKÆMI

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### THALASSÆMI

Den anbefalede dosis varierer fra 200 mg/m<sup>2</sup>/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### REFRAKTÆR CYTOPENI

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### GENETISKE SYGDOMME

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### SEGLCELLEANÆMI

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### Rekonstitution

TEPADINA skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektion.

Ved hjælp af en sprøjte med kanylen udtrækkes 10 ml sterilt vand til injektion aseptisk.

Injicer indholdet af den fyldte sprøjte 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 opaliserede. 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 %) injektionsopløsning før administration (1 000 ml, hvis dosis er højere end 500 ml) eller med en passende mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til at opnå en endelig TEPADINA-koncentration på mellem 0,5 og 1 mg/ml.

Administration TEPADINA-infusionsopløsning skal kontrolleres visuelt for partikler før administration. Opløsninger med bundfald skal kasseres.

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

TEPADINA skal administreres under aseptiske forhold som en 2-4 timer lang infusion ved stuetemperatur (ca. 25°C) og under normale lysforhold.

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

### **3. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE SAMT ANDEN HÅNDBETING**

#### Generelt

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 cytotoxiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af TEPADINA-opløsninger for at forhindre utilsigtet kontakt med hud eller slimhinder. Der kan forekomme topikale reaktioner 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.

#### Bortskaffelse

TEPADINA er kun til engangsbrug.

Ikke anvendte lægemidler eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### TEPADINA 200 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

thiotepa

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPADINA
3. Sådan får du TEPADINA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

TEPADINA indeholder det aktive stof thiotepa, som tilhører en gruppe af lægemidler mod kræft, som kaldes alkylere midler.

TEPADINA bruges til forberedelse af patienter til knoglemarvstransplantation. Det fungerer ved at ødelægge knoglemarvsceller, hvilket muliggør transplantation af nye knoglemarvsceller (hæmatopoietiske progenitorceller). Derved bliver kroppen i stand til at producere sunde blodlegemer. TEPADINA kan anvendes til voksne, børn og unge.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPADINA**

##### **Du må ikke få TEPADINA**

- hvis du er allergisk over for thiotepa
- hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid
- hvis du ammer
- hvis du skal vaccineres mod gul feber eller med vacciner, der indeholder levende virus eller bakterier.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, hvis du har:

- lever- eller nyreproblemer
- hjerte- eller lungeproblemer
- kramper/anfald (epilepsi), eller du tidligere har haft dette (hvis du behandles med phenytoin eller fosphenytoin).

Da TEPADINA ødelægger knoglemarvsceller, som er ansvarlige for at producere blodceller, bliver der taget regelmæssige blodprøver under behandlingen for at kontrollere antallet af dine blodlegemer.

Du vil få midler mod infektion for at forebygge og behandle infektioner.

TEPADINA kan forårsage en anden kræfttype i fremtiden. Lægen vil drøfte denne risiko med dig.

### **Brug af andre lægemidler sammen med TEPADINA**

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du kontakte lægen, inden du bruger TEPADINA. Du må ikke anvende TEPADINA under graviditet.

Både kvinder og mænd, der får TEPADINA, skal anvende sikker prævention under behandlingen. Mænd må ikke gøre en kvinde gravid, mens de behandles med TEPADINA og i et år efter ophør af behandlingen.

Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælk. Som en sikkerhedsforanstaltning må kvinder ikke amme under behandling med TEPADINA.

TEPADINA kan nedsætte frugtbarheden hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør søge råd om nedfrysning af sæd, inden behandling påbegyndes.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er sandsynligt, at visse bivirkninger ved thiotepa, som f.eks. svimmelhed, hovedpine og sløret syn, kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du bemærker disse bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **TEPADINA indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 709 mg (30,8 mmol) natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. pose. Dette svarer til 35,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan får du TEPADINA**

Lægen fastlægger din dosis ud fra din kropsoverflade eller -vægt og din sygdom.

### **Sådan gives TEPADINA**

TEPADINA indgives af en kvalificeret sundhedsperson som en intravenøs infusion (drop i en vene) efter rekonstitution af den enkelte pose. Hver infusion tager 2-4 timer.

### **Indgivelseshyppighed**

Du vil modtage dine infusioner hver 12. eller 24. time. Behandlingen kan vare op til 5 dage. Indgivelseshyppigheden og varigheden af behandlingen afhænger af din sygdom.

## **4. Bivirkninger**

TEPADINA kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger ved TEPADINA-behandling eller transplantationsproceduren kan omfatte

- fald i antallet af blodlegemer (tilsigtet virkning af lægemidlet for at forberede dig til din transplantation)
- infektion
- leverlidelser, herunder blokering af en levervene
- transplantedet angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- åndedrætsproblemer

Lægen vil regelmæssigt overvåge niveauet af dine blodlegemer og leverenzymmer for at konstatere og afhjælpe de ovenfor nævnte bivirkninger.

Bivirkninger ved TEPADINA kan forekomme med bestemte hyppigheder, som er defineret på følgende måde:

**Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)**

- øget modtagelighed for infektioner
- betændelsestilstand i hele kroppen (sepsis (blodforgiftning))
- nedsat antal hvide blodlegemer, blodplader og røde blodlegemer (blodmangel)
- de transplanterede celler angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- svimmelhed, hovedpine, sløret syn
- ukontrolleret rysten (krampe)
- snurrende, prikkende fornemmelse eller følelseløshed (paræstesi)
- delvist tab af bevægelsesevne
- hjertestop
- kvalme, opkastning, diarré
- betændelse i slimhinderne i munden (mucositis)
- irriteret mave, spiserør, tarm
- tyktarmsbetændelse
- anoreksi, nedsat appetit
- højt blodsukkerniveau
- hududslæt, -kløe og -afskalning
- ændret hudfarve (må ikke forveksles med gulsot - se nedenfor)
- rødme i huden (erytem)
- hårtab
- ryg- og mavesmerter, smerter
- muskel- og ledsmerter
- unormale elektriske impulser i hjertet (arytmi)
- betændelse i lungevæv
- forstørret lever
- ændret organfunktion
- blokering af levervene (veno-okklusiv sygdom, VOD)
- gulfarvning af hud og øjne (gulsot)
- nedsat hørelse
- lymfeobstruktion
- højt blodtryk
- øgede niveauer af lever-, nyre- og fordøjelsesenzymer
- unormale elektrolytter i blodet
- øget vægt
- feber, generel svækkelse, kuldegysninger
- blødninger
- næseblod
- generelle hævelser på grund af væskeophobning (ødemer)
- smerter eller betændelse ved injektionsstedet
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- nedsat sædcelletal
- vaginal blødning
- udeblivende menstruation (amenoré)
- hukommelsestab
- forsinket vægt- og højdeøgning
- blæredysfunktion
- underproduktion af testosteron
- utilstrækkelig produktion af tyreoida (skjoldbruskkirtel)-hormon
- utilstrækkelig hypofyseaktivitet
- forvirringsstilstand

### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)**

- angst, forvirring
- unormal bulen udad af en af pulsårene i hjernen (hjerneaneurisme)
- øget kreatinin-niveau
- allergiske reaktioner
- tillukning af et blodkar (blodprop)
- hjerterytmeforstyrrelse
- hjertesvigt
- kardiovaskulære forstyrrelser
- iltmangel
- væskeansamling i lungerne (lungeødemer)
- lungeblødning
- åndedrætsstop
- blod i urinen (hæmaturi) og moderat nedsat nyrefunktion
- blærebetændelse
- ubehag ved vandladning og nedsat urinproduktion (disuri og oliguri)
- øget mængde nitrogenforbindelser i blodbanen (stigning i BUN)
- grå stær
- nedsat leverfunktion
- hjerneblødning
- hoste
- forstoppelse og maveproblemer
- tarmobstruktion
- maveperforation
- ændringer i muskeltonus
- udtalt mangel på koordination af muskelbevægelser
- blå mærker som følge af et lavt antal blodplader
- overgangsaldersymptomer
- kræft (andre primære ondartede sygdomme)
- unormal hjernefunktion
- ufrugtbarhed hos mænd og kvinder

### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)**

- betændelse i huden og afskalning af huden (erythrodermisk psoriasis)
- delirium, nervøsitet, hallucination, uro
- mavesår
- betændelse i hjertets muskelvæv (myocarditis)
- unormal hjertetilstand (kardiomyopati)

### **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)**

- forhøjet blodtryk i arterierne (blodkar) i lungerne (pulmonal arteriel hypertension)
- alvorlige hudskader (f.eks. alvorlige læsioner, væskefyldte blærer, osv.), der kan involvere hele kroppen, hvilket endog kan være livstruende
- skader i en del af hjernen (den såkaldte hvide substans), der endog kan være livstruende (leukoencefalopati)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen samt etiketten på aluminiumsindpakningen og posen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

Må ikke nedfryses.

Opbevar posen i aluminiumsindpakningen for at beskytte mod aktivering.

Efter aktivering og rekonstituering af posen er lægemidlet stabilt i op til 48 timer ved 2 til 8°C og i op til 6 timer ved 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Efter posens aktivering og rekonstitution skal produktet anvendes omgående.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### TEPADINA indeholder:

- Aktivt stof: thiotepa. En pose indeholder 200 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "TEPADINA indeholder natrium").

### Udseende og pakningsstørrelser

TEPADINA leveres som en dobbeltkammerpose, der indeholder 200 mg thiotepa og 200 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Efter rekonstitution indeholder posen en klar og farveløs infusionsvæske, opløsning.

Hver pose er pakket i en aluminiumsindpakning.

Hver karton indeholder 1 pose.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italien

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

#### **Lietuva**

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

#### **България**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

#### **Česká republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

#### **Magyarország**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

#### **Danmark**

Accord Healthcare AB

Tlf.: + 46 8 624 00 25

#### **Malta**

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

**Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

**Eesti**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Ελλάδα**

Accord Healthcare Italia Srl  
Τηλ: + 39 02 943 23 700

**España**

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

**France**

Accord Healthcare France SAS  
Tél: +33 (0)320 401 770

**Hrvatska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Ireland**

Accord Healthcare Ireland Ltd  
Tel: +44 (0)1271 385257

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

Accord Healthcare Italia Srl  
Tel: +39 02 943 23 700

**Κύπρος**

Accord Healthcare S.L.U.  
Τηλ: + 34 93 301 00 64

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Nederland**

Accord Healthcare B.V.  
Tel: +31 30 850 6014

**Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Österreich**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +43 (0)662 424899-0

**Polska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 577 28 00

**Portugal**

Accord Healthcare, Unipessoal Lda  
Tel: +351 214 697 835

**România**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Slovenija**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Slovenská republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Suomi/Finland**

Accord Healthcare Oy  
Puh/Tel: + 358 10 231 4180

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord-UK Ltd  
Tel: +44 (0)1271 385257

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner.

## VEJLEDNING I KLARGØRING

### TEPADINA 200 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

Thiotepa

Læs denne vejledning før klargøring og administration af TEPADINA.

#### 1. PRÆSENTATION

En pose indeholder 200 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

TEPADINA skal rekonstitueres inden administration.

#### 2. DOSERING OG ADMINISTRATION

##### Beregning af dosis af TEPADINA

TEPADINA administreres i forskellige doser i kombination med andre kemoterapeutika før konventionel transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT) ved behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme eller solide tumorer.

TEPADINA-dosering afhænger for voksne og børn efter typen af HPCT (autolog eller allogen) og sygdommen.

Ved behov skal dosisjustering af TEPADINA foretages ifølge fastlagt anvendelsesområde.

Hvis den påkrævede beregnede dosis er højere end 200 mg, men mindre end et multipel heraf, skal brugeren tilføje de påkrævede mg fra TEPADINA-hætteglas ved hjælp af en dedikeret åbning (luer-åbning) til TEPADINA 200 mg (trin 5 i brugervejledningen i indlægssedlen).

Hvis den påkrævede beregnede dosis er lavere end 200 mg, skal brugeren fjerne de unødvendige mg fuldt rekonstitueret 1 mg/ml opløsning eller indstille en infusionspumpe med den mængde lægemiddel, der skal administreres i ml.

##### Dosering for voksne

##### *AUTOLOG HPCT*

##### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### LYMFOMER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### LYMFOMER I CENTRALNERVESYSTEM (CNS)

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### MYELOMATOSE



Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### **Solide tumorer**

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **BRYSTKRÆFT**

Den anbefalede dosis varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra tre op 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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **CNS-TUMORER**

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra tre op 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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **ÆGGESTOKKRÆFT**

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **KIMCELLETUMORER**

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### ***ALLOGEN HPCT***

### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **LYMFOMER**

Den anbefalede dosis ved lymfomer er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **MYELOMATOSE**

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **LEUKÆMI**

Den anbefalede dosis varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **THALASSÆMI**

Den anbefalede dosis er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### Dosering hos pædiatriske patienter

##### *AUTOLOG HPCT*

#### **Solide tumorer**

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### CNS-TUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### *ALLOGEN HPCT*

#### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### LEUKÆMI

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### THALASSÆMI

Den anbefalede dosis varierer fra 200 mg/m<sup>2</sup>/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### REFRAKTÆR CYTOPENI

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### GENETISKE SYGDOMME

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### SEGLCELLEANÆMI

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### Aktivering af posen og rekonstitution

TEPADINA 200 mg skal rekonstitueres med 200 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den endelige, rekonstituerede opløsning opnås efter forseglingen mellem dobbeltkamrene brydes og posens indhold (pulver og solvens) blandes, indtil der er sket en fuldstændig opløsning af pulveret.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

Der må kun anvendes farveløse opløsninger uden synlige partikler.  
Lægemidlet må ikke anvendes, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning.

#### Administration

TEPADINA-infusionsopløsning skal kontrolleres visuelt for partikler før administration. Opløsninger med bundfald skal kasseres.

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

TEPADINA skal administreres under aseptiske forhold som en 2-4 timer lang infusion ved stuetemperatur (ca. 25°C) og under normale lysforhold.

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

### **3. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE SAMT ANDEN HÅNDTERING**

#### Generelt

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 cytotoxiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af TEPADINA-opløsninger for at forhindre utilsigtet kontakt med hud eller slimhinder. Der kan forekomme topikale reaktioner 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.

#### Bortskaffelse

TEPADINA er kun til engangsbrug.

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

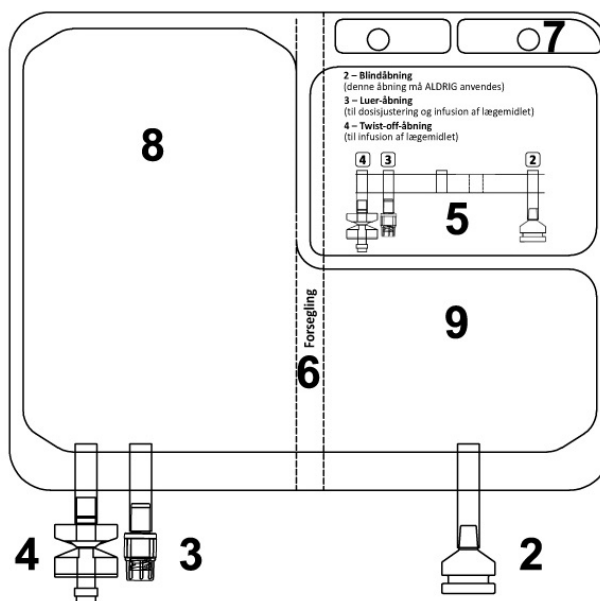
**Figur A**

1 – Indhak i yderpose



**Figur B**

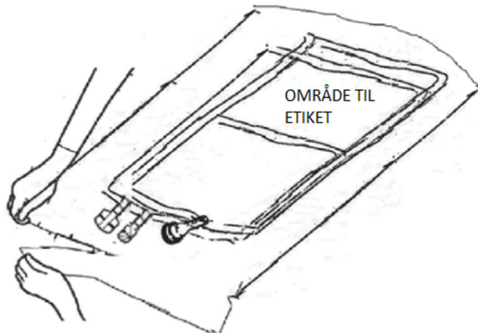
- 2 – Blindåbning (denne åbning må ALDRIG bruges)
- 3 – Luer-åbning
- 4 – Twist-off-åbning
- 5 – Etiketområde
- 6 – Forsegling (skal brydes for at aktivere)
- 7 – Hul (til ophængning af posen)
- 8 – Solvenskammer
- 9 – Pulverkammer



## 1 – FJERN YDERPOSEN

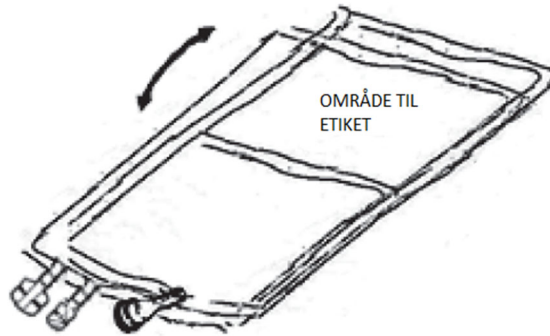
- Anbringes på en ren, stabil overflade inden åbning.
- Riv fra yderposens indhak lokaliseret tæt ved åbningerne (**Figur A – punkt 1**).
- Riv de korte sider op for at få adgang til inderposen jf. **figur C**.

Figur C



- Fjern den fleksible pose med dobbeltkammer fra den sekundære aluminiumsindpakning og fold posen ud. **Figur D**.

Figur D



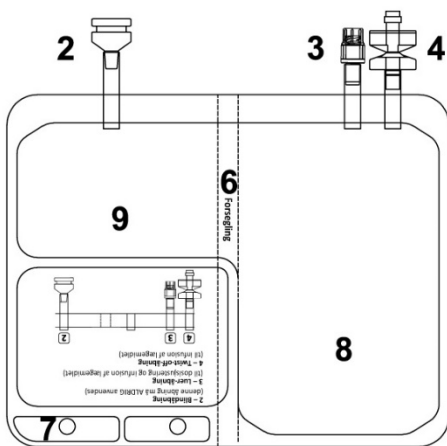
## 2 – INSPICÉR POSEN INDEN AKTIVERING.

Anbring posen på en ren, stabil overflade med tekstsiden opad og åbningerne pegende væk fra dig, jf. **figur E**.

Kontrollér at der ikke er væske- eller produktlækage fra forbindelsesåbningerne **2, 3, 4** og fra kammer **8, 9**.

Kontrollér forseglingsens fysiske integritet **6**, og verificér fravær af væske i kammeret **9**.

Figur E

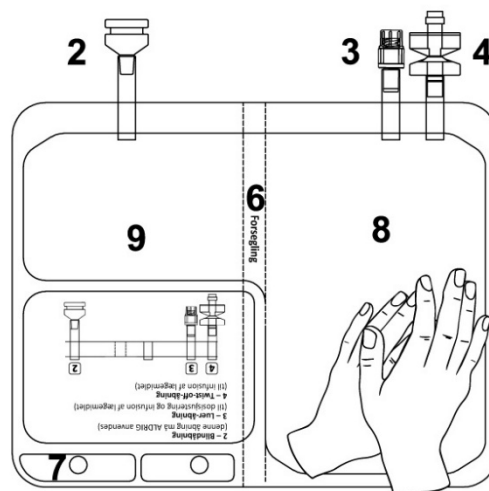


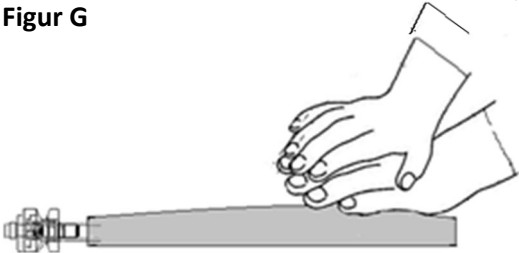

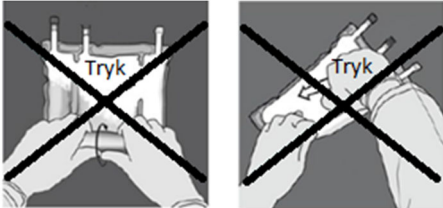
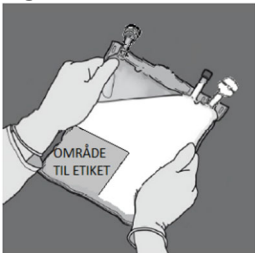
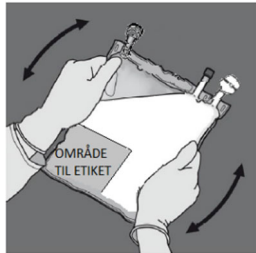
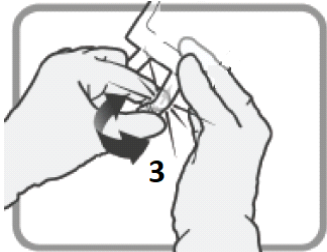
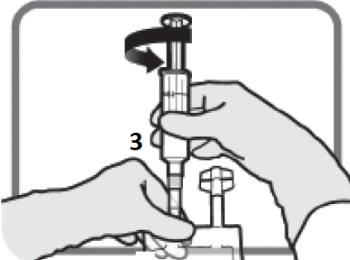
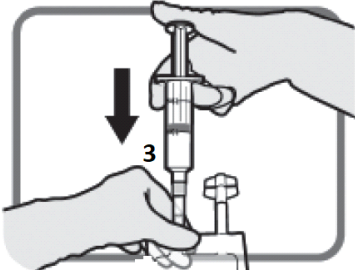
## 3 – AKTIVÉR POSEN

Læg dine hænder oven på hinanden på den nederste del af kammer **8** (jf. **figur F**).

Tryk ned med en fast, ensartet bevægelse, indtil forseglingen **6** er helt aktiveret (det kan tage op til 5 sekunder med fortsat tryk for at bryde forseglingen **6**).

Figur F

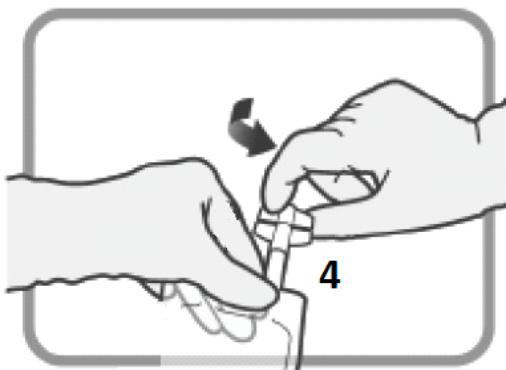


POSE FØR AKTIVERING		POSE EFTER AKTIVERING		
<p><b>Figur G</b></p> 	<p><b>Figur H</b></p> 	<p><b>Må IKKE vrides eller trykkes hårdt.</b></p>		
		<p><b>Figur I</b></p> 		
4 – INSPICÉR POSEN FOR AT BEKRÆFTE AKTIVERING.				
<p>Kontrollér at forseglingen <b>6</b> nu er fuldstændigt aktiveret. Kammer <b>8</b> og <b>9</b> flyder sammen.</p>		<p>Bland forsigtigt indtil produktet er helt opløst.</p>		
<p><b>Figur J</b></p> 	<p><b>Figur K</b></p> 			
5 - DOSISJUSTERING – Se punkt 2. "Dosering og indgivelsesmåde" og 3. "Særlige forholdsregler for bortskaffelse og anden håndtering"				
<p>Identificér luer-åbningen <b>3</b>, hvis der er behov for at korrigere dosis. Fjern plastikhætten fra luer-åbningen.</p>	<p>Skrue luer-lock-enheden fast jf. <b>figur M</b>. Der må ikke anvendes upassende non-luer-lock-enheder i åbning <b>3</b>.</p>	<p>Udfør dosisændring jf. pkt. 2 og 3.</p>		
<p><b>Figur L</b></p> 	<p><b>Figur M</b></p> 	<p><b>Figur N</b></p> 		
	<p>Sørg for at forbindelsen er korrekt tilsluttet og stram til.</p>	<p>Skru enheden af efter fuldførelse. Sæt plasticlåget på luer-åbning <b>3</b> før der fortsættes med infusion</p>		

**6 - FORBINDELSE – Infusionssættet kan forbindes til posen via en af luer-forbindelserne eller spike-forbindelse.**

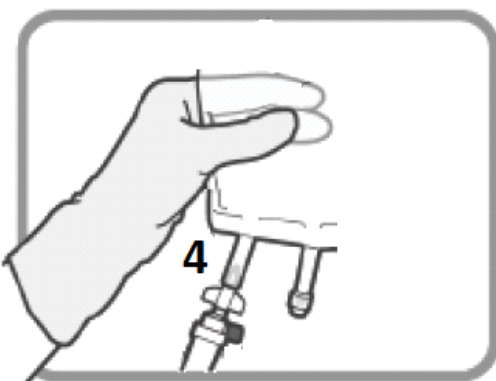
**MULIGHED A – SPIKE-FORBINDELSE**

Identificér Twist-off-åbning 4, hvis der anvendes spike infusionssæt.  
Drej plastikhætten af, inden spiken indsættes.



**Figur O**

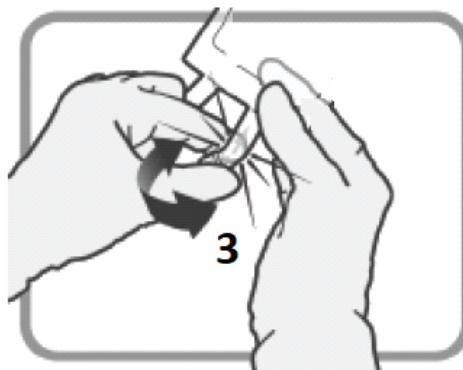
Indsæt spike-forbindelsen.



**Figur P**

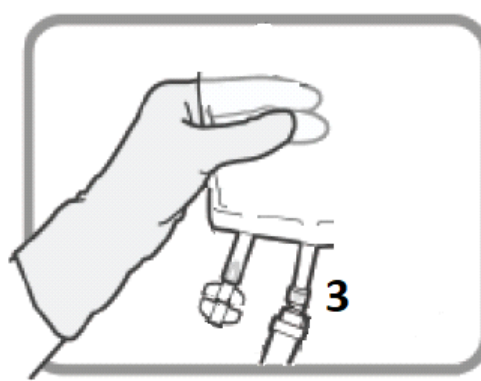
**MULIGHED B – LUER-FORBINDELSE**

Vælg luer-hætte-åbning 3, hvis der anvendes infusionssæt med luer-forbindelse .  
Fjern plastikhætten fra luer-åbning 3 inden luer-forbindelsen tilsluttes.



**Figur Q**

Indsæt luer-forbindelsen.



**Figur R**

Sørg for at forbindelsen er korrekt tilsluttet og stram til.

**7 - HÆNG POSEN OP**

Hæng posen op v.hj.a. hullet 7.

**Figur S**



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### TEPADINA 400 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

thiotepa

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPADINA
3. Sådan får du TEPADINA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

TEPADINA indeholder det aktive stof thiotepa, som tilhører en gruppe af lægemidler mod kræft, som kaldes alkyliserende midler.

TEPADINA bruges til forberedelse af patienter til knoglemarvstransplantation. Det fungerer ved at ødelægge knoglemarvsceller, hvilket muliggør transplantation af nye knoglemarvsceller (hæmatopoietiske progenitorceller). Derved bliver kroppen i stand til at producere sunde blodlegemer. TEPADINA kan anvendes til voksne, børn og unge.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få TEPADINA**

##### **Du må ikke få TEPADINA**

- hvis du er allergisk over for thiotepa
- hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid
- hvis du ammer
- hvis du skal vaccineres mod gul feber eller med vacciner, der indeholder levende virus eller bakterier.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, hvis du har:

- lever- eller nyreproblemer
- hjerte- eller lungeproblemer
- kramper/anfald (epilepsi), eller du tidligere har haft dette (hvis du behandles med phenytoin eller fosphenytoin).

Da TEPADINA ødelægger knoglemarvsceller, som er ansvarlige for at producere blodceller, bliver der taget regelmæssige blodprøver under behandlingen for at kontrollere antallet af dine blodlegemer.

Du vil få midler mod infektion for at forebygge og behandle infektioner.



TEPADINA kan forårsage en anden kræfttype i fremtiden. Lægen vil drøfte denne risiko med dig.

### **Brug af andre lægemidler sammen med TEPADINA**

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du kontakte lægen, inden du bruger TEPADINA. Du må ikke anvende TEPADINA under graviditet.

Både kvinder og mænd, der får TEPADINA, skal anvende sikker prævention under behandlingen. Mænd må ikke gøre en kvinde gravid, mens de behandles med TEPADINA og i et år efter ophør af behandlingen.

Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælk. Som en sikkerhedsforanstaltning må kvinder ikke amme under behandling med TEPADINA.

TEPADINA kan nedsætte frugtbarheden hos mænd og kvinder. Mandlige patienter bør søge råd om nedfrysning af sæd, inden behandling påbegyndes.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er sandsynligt, at visse bivirkninger ved thiotepa, som f.eks. svimmelhed, hovedpine og sløret syn, kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du bemærker disse bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **TEPADINA indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 1 418 mg (61,6 mmol) natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. pose. Dette svarer til 70,9 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan får du TEPADINA**

Lægen fastlægger din dosis ud fra din kropsoverflade eller -vægt og din sygdom.

### **Sådan gives TEPADINA**

TEPADINA indgives af en kvalificeret sundhedsperson som en intravenøs infusion (drop i en vene) efter rekonstitution af den enkelte pose. Hver infusion tager 2-4 timer.

### **Indgivelseshyppighed**

Du vil modtage dine infusioner hver 12. eller 24. time. Behandlingen kan vare op til 5 dage. Indgivelseshyppigheden og varigheden af behandlingen afhænger af din sygdom.

## **4. Bivirkninger**

TEPADINA kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger ved TEPADINA-behandling eller transplantationsproceduren kan omfatte

- fald i antallet af blodlegemer (tilsigtet virkning af lægemidlet for at forberede dig til din transplantation)
- infektion
- leverlidelser, herunder blokering af en levervene
- transplantede angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- åndedrætsproblemer

Lægen vil regelmæssigt overvåge niveauet af dine blodlegemer og leverenzymmer for at konstatere og afhjælpe de ovenfor nævnte bivirkninger.

Bivirkninger ved TEPADINA kan forekomme med bestemte hyppigheder, som er defineret på følgende måde:

**Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)**

- øget modtagelighed for infektioner
- betændelsestilstand i hele kroppen (sepsis (blodforgiftning))
- nedsat antal hvide blodlegemer, blodplader og røde blodlegemer (blodmangel)
- de transplanterede celler angriber din krop (*graft versus host*-sygdom)
- svimmelhed, hovedpine, sløret syn
- ukontrolleret rysten (krampe)
- snurrende, prikkende fornemmelse eller følelseløshed (paræstesi)
- delvist tab af bevægelsesevne
- hjertestop
- kvalme, opkastning, diarré
- betændelse i slimhinderne i munden (mucositis)
- irriteret mave, spiserør, tarm
- tyktarmsbetændelse
- anoreksi, nedsat appetit
- højt blodsukkerniveau
- hududslæt, -kløe og -afskalning
- ændret hudfarve (må ikke forveksles med gulsot - se nedenfor)
- rødme i huden (erytem)
- hårtab
- ryg- og mavesmerter, smerter
- muskel- og ledsmerter
- unormale elektriske impulser i hjertet (arytmi)
- betændelse i lungevæv
- forstørret lever
- ændret organfunktion
- blokering af levervene (veno-okklusiv sygdom, VOD)
- gulfarvning af hud og øjne (gulsot)
- nedsat hørelse
- lymfeobstruktion
- højt blodtryk
- øgede niveauer af lever-, nyre- og fordøjelsesenzymer
- unormale elektrolytter i blodet
- øget vægt
- feber, generel svækkelse, kuldegysninger
- blødninger
- næseblod
- generelle hævelser på grund af væskeophobning (ødemer)
- smerter eller betændelse ved injektionsstedet
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- nedsat sædcelletal
- vaginal blødning
- udeblivende menstruation (amenoré)
- hukommelsestab
- forsinket vægt- og højdeøgning
- blæredysfunktion
- underproduktion af testosteron
- utilstrækkelig produktion af tyreoidea (skjoldbruskkirtel)-hormon
- utilstrækkelig hypofyseaktivitet
- forvirringsstilstand

### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)**

- angst, forvirring
- unormal bulen udad af en af pulsårerne i hjernen (hjerneaneurisme)
- øget kreatinin-niveau
- allergiske reaktioner
- tillukning af et blodkar (blodprop)
- hjerterytmeforstyrrelse
- hjertesvigt
- kardiovaskulære forstyrrelser
- iltmangel
- væskeansamling i lungerne (lungeødemer)
- lungeblødning
- åndedrætsstop
- blod i urinen (hæmaturi) og moderat nedsat nyrefunktion
- blærebetændelse
- ubehag ved vandladning og nedsat urinproduktion (disuri og oliguri)
- øget mængde nitrogenforbindelser i blodbanen (stigning i BUN)
- grå stær
- nedsat leverfunktion
- hjerneblødning
- hoste
- forstoppelse og maveproblemer
- tarmobstruktion
- maveperforation
- ændringer i muskeltonus
- udtalt mangel på koordination af muskelbevægelser
- blå mærker som følge af et lavt antal blodplader
- overgangsaldersymptomer
- kræft (andre primære ondartede sygdomme)
- unormal hjernefunktion
- ufrugtbarhed hos mænd og kvinder

### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)**

- betændelse i huden og afskalning af huden (erythrodermisk psoriasis)
- delirium, nervøsitet, hallucination, uro
- mavesår
- betændelse i hjertets muskelvæv (myocarditis)
- unormal hjertetilstand (kardiomyopati)

### **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)**

- forhøjet blodtryk i arterierne (blodkar) i lungerne (pulmonal arteriel hypertension)
- alvorlige hudskader (f.eks. alvorlige læsioner, væskefyldte blærer, osv.), der kan involvere hele kroppen, hvilket endog kan være livstruende
- skader i en del af hjernen (den såkaldte hvide substans), der endog kan være livstruende (leukoencefalopati)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen samt etiketten på aluminiumsindpakningen og posen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

Må ikke nedfryses.

Opbevar posen i aluminiumsindpakningen for at beskytte mod aktivering.

Efter aktivering og rekonstituering af posen er lægemidlet stabilt i op til 48 timer ved 2 til 8°C og i op til 6 timer ved 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Efter posens aktivering og rekonstitution skal produktet anvendes omgående.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### TEPADINA indeholder:

- Aktivt stof: thiotepa. En pose indeholder 400 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "TEPADINA indeholder natrium").

### Udseende og pakningsstørrelser

TEPADINA leveres som en dobbeltkammerpose, der indeholder 400 mg thiotepa og 400 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Efter rekonstitution indeholder posen en klar og farveløs infusionsvæske, opløsning.

Hver pose er pakket i en aluminiumsindpakning.

Hver karton indeholder 1 pose.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italien

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

#### **Lietuva**

Accord Healthcare AB

Tel: +46 8 624 00 25

#### **България**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 577 28 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Accord Healthcare bv

Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

#### **Česká republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 577 28 00

#### **Magyarország**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 577 28 00

#### **Danmark**

Accord Healthcare AB

Tlf.: + 46 8 624 00 25

#### **Malta**

Accord Healthcare Ireland Ltd

Tel: +44 (0) 208 901 3370

**Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

**Eesti**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Ελλάδα**

Accord Healthcare Italia Srl  
Τηλ: + 39 02 943 23 700

**España**

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

**France**

Accord Healthcare France SAS  
Tél: +33 (0)320 401 770

**Hrvatska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Ireland**

Accord Healthcare Ireland Ltd  
Tel: +44 (0)1271 385257

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

Accord Healthcare Italia Srl  
Tel: +39 02 943 23 700

**Κύπρος**

Accord Healthcare S.L.U.  
Τηλ: + 34 93 301 00 64

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Nederland**

Accord Healthcare B.V.  
Tel: +31 30 850 6014

**Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Österreich**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +43 (0)662 424899-0

**Polska**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 577 28 00

**Portugal**

Accord Healthcare, Unipessoal Lda  
Tel: +351 214 697 835

**România**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Slovenija**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Slovenská republika**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 577 28 00

**Suomi/Finland**

Accord Healthcare Oy  
Puh/Tel: + 358 10 231 4180

**Sverige**

Accord Healthcare AB  
Tel: + 46 8 624 00 25

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord-UK Ltd  
Tel: +44 (0)1271 385257

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner.

## VEJLEDNING I KLARGØRING

### TEPADINA 400 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

Thiotepa

Læs denne vejledning før klargøring og administration af TEPADINA.

#### 1. PRÆSENTATION

En pose indeholder 400 mg thiotepa.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.

TEPADINA skal rekonstitueres inden administration.

#### 2. DOSERING OG ADMINISTRATION

##### Beregning af dosis af TEPADINA

TEPADINA administreres i forskellige doser i kombination med andre kemoterapeutika før konventionel transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT) ved behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme eller solide tumorer.

TEPADINA-dosering afhænger for voksne og børn efter typen af HPCT (autolog eller allogen) og sygdommen.

Ved behov skal dosisjustering af TEPADINA foretages ifølge fastlagt anvendelsesområde.

Hvis den påkrævede beregnede dosis er højere end 400 mg, men mindre end et multipel heraf, skal brugeren tilføje de påkrævede mg fra TEPADINA-hætteglas ved hjælp af en dedikeret åbning (luer-åbning) til TEPADINA 400 mg (trin 5 i brugervejledningen i indlægssedlen).

Hvis den påkrævede beregnede dosis er lavere end 400 mg, skal brugeren fjerne de unødvendige mg fuldt rekonstitueret 1 mg/ml opløsning eller indstille en infusionspumpe med den mængde lægemiddel, der skal administreres i ml.

##### Dosering for voksne

###### *AUTOLOG HPCT*

##### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### LYMFOMER

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 300 mg/m<sup>2</sup>/dag (8,10 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### LYMFOMER I CENTRALNERVESYSTEM (CNS)

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### MYELOMATOSE

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

### **Solide tumorer**

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra to op 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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **BRYSTKRÆFT**

Den anbefalede dosis varierer fra 120 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,24 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) som en enkelt daglig infusion, der administreres fra tre op 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/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **CNS-TUMORER**

Den anbefalede dosis varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (3,38 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (6,76 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra tre op 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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **ÆGGESTOKKRÆFT**

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **KIMCELLETUMORER**

Den anbefalede dosis varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (4,05 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### ***ALLOGEN HPCT***

### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **LYMFOMER**

Den anbefalede dosis ved lymfomer er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **MYELOMATOSE**

Den anbefalede dosis er 185 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **LEUKÆMI**

Den anbefalede dosis varierer fra 185 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 481 mg/m<sup>2</sup>/dag (13 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### **THALASSÆMI**

Den anbefalede dosis er 370 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### Dosering hos pædiatriske patienter

##### *AUTOLOG HPCT*

#### **Solide tumorer**

Den anbefalede dosis ved solide tumorer varierer fra 150 mg/m<sup>2</sup>/dag (6 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### CNS-TUMORER

Den anbefalede dosis varierer fra 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) til 350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

##### *ALLOGEN HPCT*

#### **Hæmatologiske sygdomme**

Den anbefalede dosis ved hæmatologiske sygdomme varierer fra 125 mg/m<sup>2</sup>/dag (5 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/dag (10 mg/kg/dag) fordelt på en eller to daglige infusioner, der administreres fra en op 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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### LEUKÆMI

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### THALASSÆMI

Den anbefalede dosis varierer fra 200 mg/m<sup>2</sup>/dag (8 mg/kg/dag) til 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### REFRAKTÆR CYTOPENI

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### GENETISKE SYGDOMME

Den anbefalede dosis er 125 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### SEGLCELLEANÆMI

Den anbefalede dosis er 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) overskrides under hele konditioneringen.

#### Aktivering af posen og rekonstitution

TEPADINA 400 mg skal rekonstitueres med 400 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den endelige, rekonstituerede opløsning opnås efter forseglingen mellem dobbeltkamrene brydes og posens indhold (pulver og solvens) blandes, indtil der er sket en fuldstændig opløsning af pulveret.

Efter rekonstitution med solvensen indeholder hver ml opløsning 1 mg thiotepa.



Der må kun anvendes farveløse opløsninger uden synlige partikler.  
Lægemidlet må ikke anvendes, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning.

#### Administration

TEPADINA-infusionsopløsning skal kontrolleres visuelt for partikler før administration. Opløsninger med bundfald skal kasseres.

Infusionsopløsningen skal administreres til patienter ved hjælp af et infusions sæt, der er forsynet med et 0,2 µm in-line filter. Filtrering ændrer ikke opløsningens styrke.

TEPADINA skal administreres under aseptiske forhold som en 2-4 timer lang infusion ved stuetemperatur (ca. 25°C) og under normale lysforhold.

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

### **3. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE SAMT ANDEN HÅNDTERING**

#### Generelt

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 cytotoxiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af TEPADINA-opløsninger for at forhindre utilsigtet kontakt med hud eller slimhinder. Der kan forekomme topikale reaktioner 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.

#### Bortskaffelse

TEPADINA er kun til engangsbrug.

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

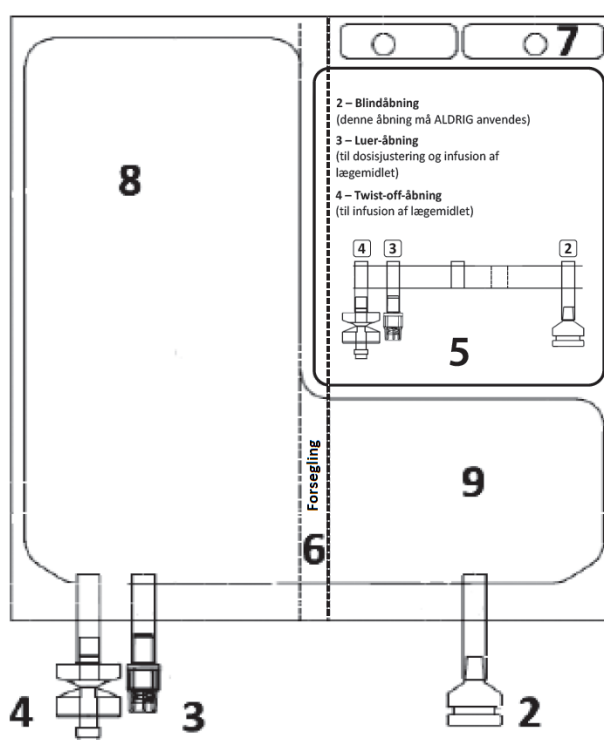
**Figur A**

**1 – Indhak i yderpose**



**Figur B**

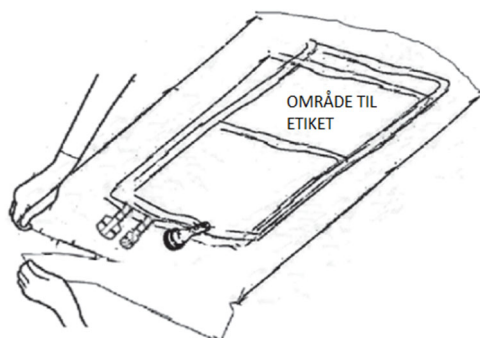
- 2 – Blindåbning (denne åbning må ALDRIG bruges)**
- 3 – Luer-åbning**
- 4 – Twist-off-åbning**
- 5 – Etiketområde**
- 6 – Forsegling (skal brydes for at aktivere)**
- 7 – Hul (til ophængning af posen)**
- 8 – Solvenskammer**
- 9 – Pulverkammer**



## 1 – FJERN YDERPOSEN

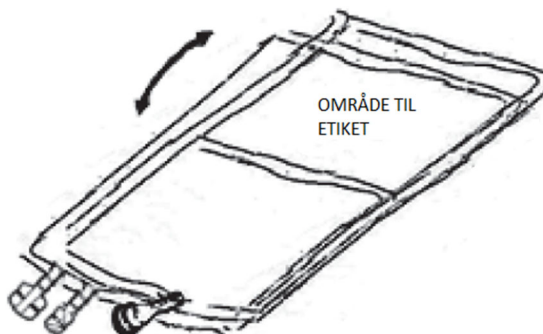
- e) Anbringes på en ren, stabil overflade inden åbning.
- f) Riv fra yderposens indhak lokaliseret tæt ved åbningerne (**Figur A – punkt 1**).
- g) Riv de korte sider op for at få adgang til inderposen jf. **figur C**.

Figur C



- h) Fjern den fleksible pose med dobbeltkammer fra den sekundære aluminiumsindpakning og fold posen ud. **Figur D**.

Figur D



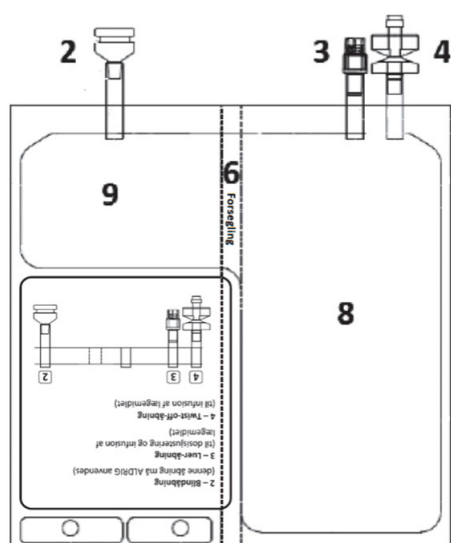
## 2 – INSPICÉR POSEN INDEN AKTIVERING.

Anbring posen på en ren, stabil overflade med tekstsiden opad og åbningerne pegende væk fra dig, jf. **figur E**.

Kontrollér at der ikke er væske- eller produktlækage fra forbindelsesåbningerne **2, 3, 4** og fra kammer **8, 9**.

Kontrollér forseglingsens fysiske integritet **6**, og verificér fravær af væske i kammeret **9**.

Figur E

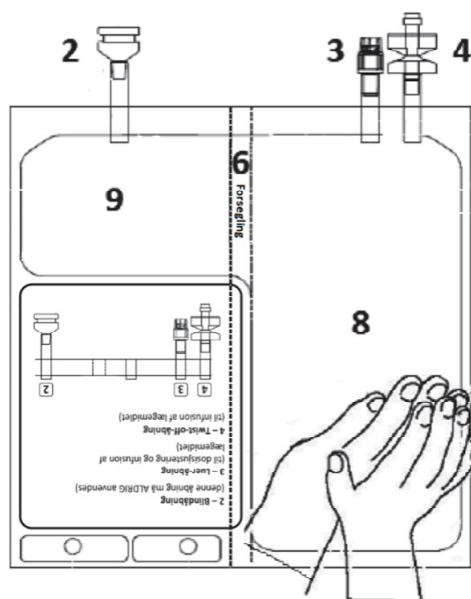


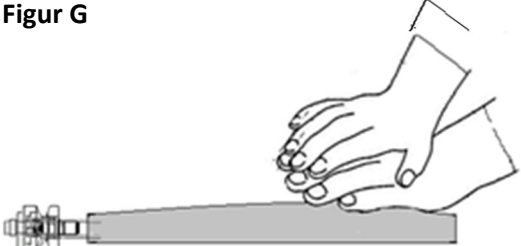

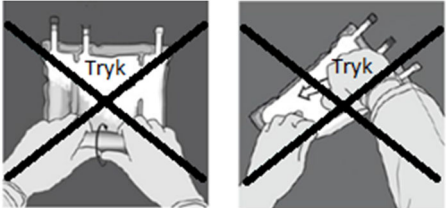

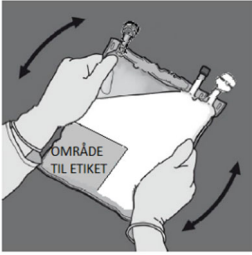
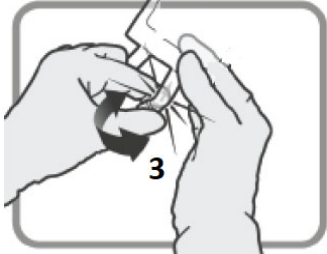
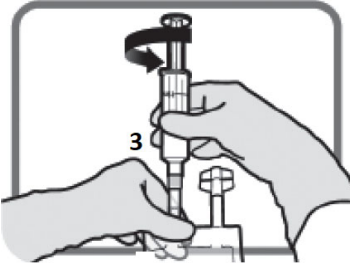
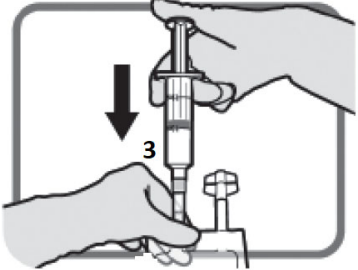
## 3 – AKTIVÉR POSEN

Læg dine hænder oven på hinanden på den nederste del af kammer **8** (jf. **figur F**).

Tryk ned med en fast, ensartet bevægelse, indtil forseglingen **6** er helt aktiveret (det kan tage op til 5 sekunder med fortsat tryk for at bryde forseglingen **6**).

Figur F

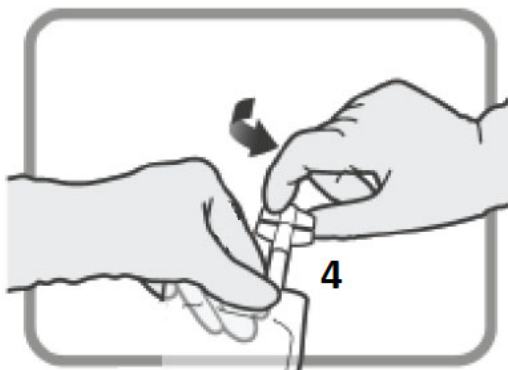


POSE FØR AKTIVERING	POSE EFTER AKTIVERING	
<p><b>Figur G</b></p> 	<p><b>Figur H</b></p> 	
<p>Må IKKE vrides eller trykkes hårdt.</p>	<p><b>Figur I</b></p> 	
4 – INSPICÉR POSEN FOR AT BEKRÆFTE AKTIVERING.		
<p>Kontrollér at forseglingen 6 nu er fuldstændigt aktiveret. Kammer 8 og 9 flyder sammen.</p> <p><b>Figur J</b></p> 	<p>Bland forsigtigt indtil produktet er helt opløst.</p> <p><b>Figur K</b></p> 	
5 - DOSISJUSTERING – Se punkt 2. “Dosering og indgivelsesmåde” og 3. “Særlige forholdsregler for bortskaffelse og anden håndtering”		
<p>Identificér luer-åbningen 3, hvis der er behov for at korrigere dosis. Fjern plastikhætten fra luer-åbningen.</p> <p><b>Figur L</b></p> 	<p>Skru luer-lock-enheden fast jf. <b>figur M</b>. Der må ikke anvendes upassende non-luer-lock-enheder i åbning 3.</p> <p><b>Figur M</b></p>  <p>Sørg for at forbindelsen er korrekt tilsluttet og stram til.</p>	<p>Udfør dosisændring jf. pkt. 2 og 3.</p> <p><b>Figur N</b></p>  <p>Skru enheden af efter fuldførelse. Sæt plasticlåget på luer-åbning 3 før der fortsættes med infusion</p>

**6 - FORBINDELSE – Infusionssættet kan forbindes til posen via en af luer-forbindelserne eller spike-forbindelse.**

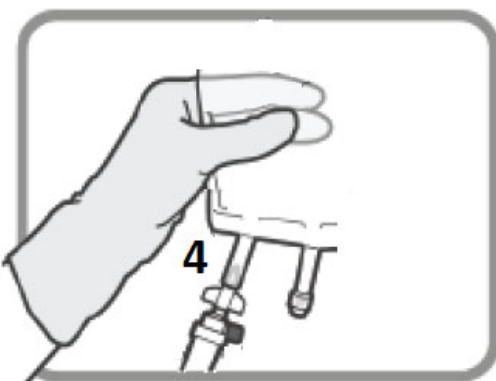
**MULIGHED A – SPIKE-FORBINDELSE**

Identificér Twist-off-åbning 4, hvis der anvendes spike infusionssæt.  
Drej plastikhætten af, inden spiken indsættes.



**Figur O**

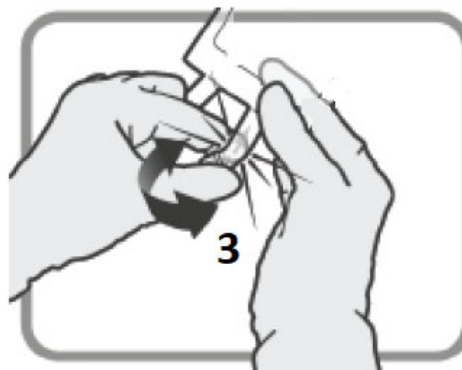
Indsæt spike-forbindelsen.



**Figur P**

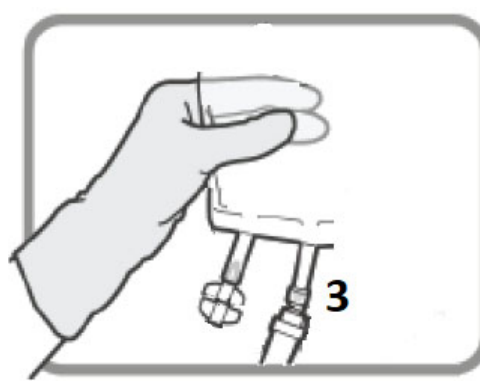
**MULIGHED B – LUER-FORBINDELSE**

Vælg luer-hætte-åbning 3, hvis der anvendes infusionssæt med luer-forbindelse .  
Fjern plastikhætten fra luer-åbning 3 inden luer-forbindelsen tilsluttes.



**Figur Q**

Indsæt luer-forbindelsen.



**Figur R**

Sørg for at forbindelsen er korrekt tilsluttet og stram til.

**7 - HÆNG POSEN OP**

Hæng posen op v.hj.a. hullet 7.

**Figur S**

