

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tiotepa Vivanta 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Tiotepa Vivanta 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tiotepa Vivanta 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver innehåller 15 mg tiotepa.

Efter beredning med 1,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml lösning 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

Tiotepa Vivanta 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver innehåller 100 mg tiotepa.

Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml lösning 10 mg tiotepa (10 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska.

Vitt kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tiotepa Vivanta är indicerat, tillsammans med andra kemoterapeutiska läkemedel:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Administrering av Tiotepa Vivanta måste ske under övervakning av läkare med erfarenhet av konditioneringsbehandling före hematopoetisk stamcellstransplantation.

Dosering

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

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

Vuxna

AUTOLOG HSCT

Hematologiska sjukdomar

Den rekommenderade dosen vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) och 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 till 4 på varandra följande dagar före autolog HSCT, beroende på kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel. Total maximal kumulativ dos på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) får ej överskridas under den tid som konditioneringsbehandlingen pågår.

LYMFOM

Den rekommenderade dosen varierar mellan 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) och 300 mg/m²/dag (8,10 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 till 4 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 900 mg/m² (24,32 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

LYMFOM I CENTRALA NERVSYSYSTEMET (CNS)

Den rekommenderade dosen är 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 på varandra följande dagar före autolog HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 370 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

MULTIPELT MYELOM

Den rekommenderade dosen varierar mellan 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

Solida tumörer

Den rekommenderade dosen vid solida tumörer varierar mellan 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 2 till 5 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

BRÖSTCANCER

Den rekommenderade dosen varierar mellan 120 mg/m²/dag (3,24 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 till 5 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 800 mg/m² (21,62 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

CNS-TUMÖRER

Den rekommenderade dosen varierar mellan 125 mg/m²/dag (3,38 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 3 till 4 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ÄGGSTOCKSCANCER

Den rekommenderade dosen är 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 på varandra följande dagar före autolog HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 500 mg/m² (13,51 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

KÖNSCELLSTUMÖRER

Den rekommenderade dosen varierar mellan 150 mg/m²/dag (4,05 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (6,76 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att

total maximal kumulativ dos på 750 mg/m² (20,27 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ALLOGEN HSCT

Hematologiska sjukdomar

Den rekommenderade dosen vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) till 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 1 till 3 på varandra följande dagar före allogen HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 555 mg/m² (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

LYMFOM

Den rekommenderade dosen vid lymfom är 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 370 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

MULTIPELT MYELOM

Den rekommenderade dosen är 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 185 mg/m² (5 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

LEUKEMI

Den rekommenderade dosen varierar mellan 185 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) och 481 mg/m²/dag (13 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 1 till 2 på varandra följande dagar före allogen HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 555 mg/m² (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

TALASSEMI

Den rekommenderade dosen är 370 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 370 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

Pediatrisk population

AUTOLOG HSCT

Solida tumörer

Den rekommenderade dosen vid solida tumörer varierar mellan 150 mg/m²/dag (6 mg/kg/dag) och 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 till 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 1 050 mg/m² (42 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

CNS-TUMÖRER

Den rekommenderade dosen varierar mellan 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) och 350 mg/m²/dag (14 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före autolog HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 1 050 mg/m² (42 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ALLOGEN HSCT

Hematologiska sjukdomar

Den rekommenderade dosen vid hematologiska sjukdomar varierar mellan 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som en eller två infusioner per dag under 1 till 3 på varandra följande dagar före allogen HSCT beroende på vilken kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel det gäller, utan att total maximal kumulativ dos på 375 mg/m² (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

LEUKEMI

Den rekommenderade dosen är 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

TALASSEMI

Den rekommenderade dosen är mellan 200 mg/m²/dag (8 mg/kg/dag) och 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

REFRAKTÄR CYTOPENI

Den rekommenderade dosen är 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 3 på varandra följande dagar före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 375 mg/m² (15 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

ÄRFTLIGA SJUKDOMAR

Den rekommenderade dosen är 125 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) given som en infusion per dag under 2 på varandra följande dagar före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

SICKLECELLANEMI

Den rekommenderade dosen är 250 mg/m²/dag (10 mg/kg/dag) given som två infusioner per dag före allogen HSCT utan att total maximal kumulativ dos på 250 mg/m² (10 mg/kg) överskrids, under hela tiden som konditioneringsbehandlingen pågår.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Administreringssätt

Tiotepa Vivanta måste administreras av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal som en intravenös infusion under 2–4 timmar via en central venkateter.

Varje injektionsflaska måste beredas med 1,5 ml (Tiotepa Vivanta 15 mg) eller 10 ml (Tiotepa Vivanta 100 mg) sterilt vatten för injektionsvätskor.

Den totala volymen av beredda injektionsflaskor som ska administreras bör därefter spädas ut med 500 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion före administrering (1000 ml om dosen är högre än 500 mg). För barn, om dosen är lägre än 250 mg, kan en lämplig volym av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion användas för att uppnå en slutlig koncentration av Tiotepa Vivanta mellan 0,5 och 1 mg/ml. Anvisningar om beredning och ytterligare spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen.

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Samtidig användning av vaccin mot gula febern och levande virala eller bakteriella vacciner (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Som de flesta alkylerande medel kan tiotepa leda till nedsatt fertilitet hos både män och kvinnor. Män bör ansöka om frysförvaring av spermier före behandlingen och bör inte avla barn under behandlingen och minst 3 månader efter avslutad behandling. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika interaktioner med tiotepa

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

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

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

Samtidig användning kontraindiceras

Vaccin mot gula febern: risk för fatal generaliserad vaccinflamkallad sjukdom.

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

Samtidig användning rekommenderas inte

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

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

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

Samtidig användning bör övervägas

Ciklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppression med risk för lymfproliferation.

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

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

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

Interaktion som är gemensam för alla cytotoxiska läkemedel

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 6 månader efter avslutad behandling. Ett graviditetstest ska göras innan behandlingen påbörjas. Manliga patienter ska inte avla barn under behandlingen och minst 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tiotepa Vivanta har en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det är sannolikt att vissa biverkningar av tiotepa såsom yrsel, huvudvärk och dimsyn kan påverka dessa funktioner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Allvarlig toxicitet som omfattar det hematologiska systemet, levern och andningssystemet ansågs vara förväntade konsekvenser av konditioneringsregimen och transplantationsprocessen. Dessa inkluderar infektion och transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) som, trots att de inte var direkt relaterade, var huvudorsakerna till morbiditet och mortalitet, särskilt vid allogen HSCT.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades vid olika konditioneringsbehandlingar med tiotepa var: infektioner, cytopeni, akut GvHD och kronisk GvHD, sjukdomar i magtarmkanalen, hemorragisk cystit och slemhinneinflammation.

Leukoencefalopati

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

Biverkningar i tabellform

Vuxna

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

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
Infektion och infestationer	Ökad infektionsmottaglighet Sepsis		Septisk chock	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Behandlingsrelaterad sekundär malignitet		
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni Trombocytopeni Förebril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni			

Immunsystemet	Akut transplantat-mot-värdsjukdom Kronisk transplantat-mot-värdsjukdom	Överkänslighet		
Endokrina systemet		Hypopituitarism		
Metabolism och nutrition	Anorexi Nedsatt aptit Hyperglykemi			
Psykiska störningar	Förvirringstillstånd Förändringar i psykiskt tillstånd	Ångest	Delirium Ängslan Hallucinationer Agitation	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Dimsyn Encefalopati Kramp Parestesi	Hjärnaneurysm Extrapiramidala störningar Kognitiva störningar Hjärnblödning		Leukoencefalopati
Ögon	Bindhinne-inflammation	Grå starr		
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel Ototoxicitet Tinnitus			
Hjärtat	Arytmi	Takykardi Hjärtsvikt	Kardiomyopati Myokardit	
Blodkärl	Lymfödem Hypertoni	Blödning Emboli		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Idiopatiskt pneumoni-syndrom Epistaxis	Lungödem Hosta Pneumonit	Hypoxi	
Magtarmkanalen	Illamående Stomatit Esofagit Kräkningar Diarré Dyspepsi Buksmärta Tarmkatarr Kolit	Förstoppning Perforation i magtarmkanalen Ileus	Sår i magtarmkanalen	
Lever och gallvägar	Venös ocklusiv leversjukdom Leverförstoring Gulsot			
Hud och subkutan vävnad	Utslag Klåda Håravfall	Hudrodnad	Pigmenterings-rubbningar Erytrodermisk psoriasis	Allvarliga toxiska hudreaktioner inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Myalgi Ledvärk			
Njurar och urinvägar	Hemorragisk cystit	Dysuri Oliguri Njursvikt Cystit Hematuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Azoospermi Utebliven menstruation Vaginalblödning	Klimakteriebesvär Infertilitet hos kvinnor Infertilitet hos män		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia (feber) Asteni Frossa Generaliserat ödem Inflammation vid injektionsstället Smärta vid injektionsstället Slemhinneinflammation	Multiorgansvikt Smärta		
Undersökningar	Ökad vikt Förhöjt blodbilirubin Förhöjda transaminaser Förhöjt blodamylas	Förhöjt blodkreatinin Förhöjt blodurea Förhöjt gammaglutamyltransferas Förhöjd alkalinfosfat i blodet Förhöjt aspartatamino-transferas		

Pediatrisk population

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

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Ingen känd frekvens
Infektion och infestationer	Ökad infektionsmottaglighet Sepsis	Trombocytopen purpura	

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Behandlings-relaterad sekundär malignitet	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni Granulocytopeni		
Immunsystemet	Akut transplanterat-mot-värdsjukdom Kronisk transplanterat-mot-värdsjukdom		
Endokrina systemet	Hypopituitarism Hypogonadism Hypotyreoos		
Metabolism och nutrition	Anorexi Hyperglykemi		
Psykiska störningar	Förändringar i psykiskt tillstånd	Psykisk störning på grund av ett allmänt medicinskt tillstånd	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Encefalopati Kramp Hjärnblödning Försämrat minne Partiell förlamning	Ataxi	Leukoencefalopati
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel		
Hjärtat	Hjärtstopp	Kardiovaskulär insufficiens Hjärtsvikt	
Blodkärl	Blödning	Hypertoni	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Pneumonit	Idiopatiskt pneumonisyndrom Lungblödning Lungödem Epistaxis Hypoxi Andningsstillestånd	Pulmonell arteriell hypertension
Magtarmkanalen	Illamående Stomatit Kräkningar Diarré Buksmärta	Tarmkatarr Tarmvred	
Lever och gallvägar	Venös ocklusiv Leversjukdom	Leversvikt	

Hud och subkutan vävnad	Utslag Hudrodnad Deskvamation Pigmenterings- rubbningar		Allvarliga toxiska hudreaktioner inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Hämmad tillväxt		
Njurar och urinvägar	Urinblåse- rubbningar	Njursvikt Hemorragisk cystit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Pyrexia (feber) Slemhinne- inflammation Smärta Multiorgansvikt		
Undersökningar	Förhöjt blodbilirubin Förhöjda transaminaser Förhöjt blodkreatinin Förhöjt aspartatamino- transferas Förhöjt alaninamino- transferas	Förhöjt blodurea Onormala värden av serumelektrolyter Förhöjd protrombin- tidskvot	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Det finns ingen känd antidot mot tiotepa.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika/cytotoxiska medel, Alkylerande medel, ATC-kod: L01AC01

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Här följer en sammanfattning av resultaten av de publicerade kliniska studier som ger stöd för tiotepas effekt:

Autolog HSCT

Hematologiska sjukdomar

Engraftment: Konditioneringsbehandlingar med tiotepa har påvisats vara myeloablanta.

Sjukdomsfri överlevnad: Har rapporterats vara 43 % efter fem år, vilket bekräftar att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter autolog HSCT är framgångsrika behandlingsstrategier vid behandling av patienter med hematologiska sjukdomar.

Återfall: I alla konditioneringsbehandlingar med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 60 % eller lägre, vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt. I vissa av de granskade konditioneringsbehandlingarna rapporterades även andelen återfall vara lägre än 60 % efter 5 år.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 29 % och 87 % med en uppföljning som varierade mellan 22 och 63 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Rapporterade värden för RRM var mellan 2,5 % och 29 %. Rapporterade värden för TRM var mellan 0 % och 21 % efter 1 år, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för autolog HSCT hos vuxna med hematologiska sjukdomar.

Solida tumörer

Engraftment: Konditioneringsbehandlingar med tiotepa har påvisats vara myeloablanta.

Sjukdomsfri överlevnad: De rapporterade procenttalen med uppföljningstid efter drygt 1 år bekräftar att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter autolog HSCT är effektiva val vid behandling av patienter med solida tumörer.

Återfall: I alla konditioneringsbehandlingar med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 60 % eller lägre, vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt. I vissa fall rapporterades andelen återfall vara 35 % och 45 % vid 5 respektive 6 år.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 30 % och 87 % med en uppföljning som varierade mellan 11,7 och 87 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Rapporterade värden för RRM var mellan 0 % och 2 %. Rapporterade värden för TRM var mellan

0 % och 7,4 %, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för autolog HSCT hos vuxna med solida tumörer.

Allogen HSCT

Hematologiska sjukdomar

Engraftment: En lyckad engraftment uppnåddes (92 %–100 %) i alla rapporterade konditioneringsbehandlingar och ansågs inträffa inom förväntat tidsintervall. Slutsatsen blir därför att konditioneringsbehandlingar med tiotepa är myeloablativa.

GvHD (transplantat-mot-värdsjukdom): Alla granskade konditioneringsbehandlingar gav en garanterat låg förekomst av akut GvHD grad III-IV (mellan 4 % och 24 %).

Sjukdomsfri överlevnad: De rapporterade procent-talen med uppföljningstid mellan drygt 1 år och 5 år bekräftar att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter allogen HSCT är effektiva val vid behandling av patienter med hematologiska sjukdomar.

Återfall: I alla konditioneringsbehandlingar med tiotepa rapporterades andelen återfall vid drygt 1 år vara 40 % eller lägre (vilket enligt läkare ansågs vara tröskelvärdet för bevisad effekt). I vissa fall rapporterades även andelen återfall vara lägre än 40 % efter 5 och 10 år.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 31 % och 81 % med en uppföljning som varierade mellan 7,3 och 120 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Låga värden rapporterades, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandlingar med tiotepa för allogen HSCT hos vuxna med hematologiska sjukdomar.

Pediatrisk population

Autolog HSCT

Solida tumörer

Engraftment: En lyckad engraftment har uppnåtts i alla rapporterade konditioneringsbehandlingar med tiotepa.

Sjukdomsfri överlevnad: Vid en uppföljning mellan 36 och 57 månader låg den sjukdomsfria överlevnaden mellan 46 % och 70 % i de rapporterade studierna. Med hänsyn till att alla patienter hade behandlats för solida högrisktumörer bekräftar den sjukdomsfria överlevnaden att konditioneringsbehandlingar med tiotepa efter autolog HSCT är framgångsrika behandlingsstrategier vid behandling av barn med solida tumörer.

Återfall: I alla rapporterade konditioneringsbehandlingar med tiotepa låg andelen återfall vid 12 till 57 månader mellan 33 % och 57 %. Med hänsyn till att alla patienter lider av sjukdomsåterkomst eller solida tumörer med dålig prognos ger dessa andelar stöd för att konditioneringsregimerna som baseras på tiotepa är effektiva.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 17 % och 84 % med en uppföljning som varierade mellan 12,3 och 99,6 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Rapporterade värden för RRM låg mellan 0 % och 26,7 %. Rapporterade värden för TRM låg mellan 0 % och 18 % vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för autolog HSCT hos barn med solida tumörer.

Allogen HSCT

Hematologiska sjukdomar

Engraftment: En lyckad engraftment har uppnåtts i alla granskade konditioneringsregimer med tiotepa med en lyckandefrekvens mellan 96 % och 100 %. Den hematologiska återhämtningen skedde inom förväntat tidsintervall.

Sjukdomsfri överlevnad: procentandelar mellan 40 % och 75 % med en uppföljning efter drygt 1 år rapporterades. Resultaten för den sjukdomsfria överlevnaden bekräftar att konditioneringsbehandling med tiotepa efter allogen HSCT är framgångsrika behandlingsstrategier vid behandling av barn med hematologiska sjukdomar.

Återfall: I alla rapporterade konditioneringsbehandlingar med tiotepa låg andelen återfall mellan 15 % och 44 %. Dessa data ger stöd för att konditioneringsregimer som baseras på tiotepa är effektiva för alla hematologiska sjukdomar.

Total överlevnad: Den totala överlevnaden var mellan 50 % och 100 % med en uppföljning som varierade mellan 9,4 och 121 månader.

Behandlingsrelaterad mortalitet (RRM) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM): Rapporterade värden för RRM låg mellan 0 % och 2,5 %. Rapporterade värden för TRM låg mellan 0 % och 30 %, vilket bekräftar säkerheten av konditioneringsbehandling med tiotepa för allogen HSCT hos barn med hematologiska sjukdomar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Tiotepa är en mycket lipofil substans. Efter intravenös administrering passar den aktiva substansens plasmakoncentrationer in på en tvåkompartimentmodell med snabb distributionsfas. Tiotepas distributionsvolym är stor och har rapporterats ligga mellan 40,8 liter/m² och 75 liter/m², vilket indikerar distribution till totala kroppsvattnet. Tiotepas synbara distributionsvolym tycks vara oberoende av administrerad dos. Den andel som inte är bunden till plasmaproteiner är 70–90 %. Obetydlig bindning av tiotepa till gammaglobulin och minimal albuminbindning (10–30 %) har rapporterats.

Efter intravenös administrering är läkemedelsexponeringen i cerebrospinalvätska nästan ekvivalent med den som uppnås i plasma. Den genomsnittliga kvoten mellan AUC i cerebrospinalvätska och i plasma för tiotepa är 0,93. Koncentrationerna i cerebrospinalvätska och plasma av TEPA, den först rapporterade aktiva metaboliten av tiotepa, översteg koncentrationerna av modersubstansen.

Metabolism

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

Eliminering

Total clearance av tiotepa låg mellan 11,4 och 23,2 liter/timme/m².

Elimineringshalveringstiden varierade mellan 1,5 och 4,1 timmar. Alla de identifierade metaboliterna TEPA, monoklortepa och tiotepa-merkapturat utsöndras i urinen.

Utsöndringen av tiotepa och TEPA i urinen är nästan fullständig efter 6 respektive 8 timmar. Det genomsnittliga utbytet av tiotepa och dess metaboliter i urin är 0,5 % för oförändrat läkemedel och monoklortepa och 11 % för TEPA och tiotepamerkturat.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns inga tydliga bevis för någon mättnad av de metaboliska elimineringsmekanismerna vid höga doser av tiotepa.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för tiotepa i hög dos hos barn i åldern 2 till 12 år föreföll inte skilja sig från den farmakokinetik som rapporterats hos barn som fick 75 mg/m² eller vuxna som fick

liknande doser.

Njurdysfunktion

Effekterna av njurdysfunktion på tiotepas eliminering har inte fastställts.

Leverdysfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga konventionella studier avseende akut toxicitet och allmäntoxicitet har genomförts. Tiotepa har visat sig vara genotoxiskt *in vitro* och *in vivo*, och karcinogent hos mus och råtta.

Tiotepa visade sig försämra fertiliteten och störa spermatogenesisen hos hanmöss, samt försämra ovariefunktionen hos honmöss. Det var teratogent hos mus och råtta, samt fetoletalt hos kanin. Dessa effekter observerades i doser som var lägre än dem som används hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Tiotepa Vivanta är instabilt i surt medium.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har visats under 8 timmar när det förvaras vid 2°C-8°C.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har visats i 24 timmar när det förvaras vid 2°C-8°C och i 4 timmar när det förvaras vid 25°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart efter spädning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga ovan nämnda betingelser när spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

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

Efter beredning och spädning

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tiotepa Vivanta 15 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

3 ml injektionsflaska av klarglas med bromobutylgummipropp och försegling av aluminium, innehållande 15 ml tiotepa.

Förpackning innehållande 1 injektionsflaska.

Tiotepa Vivanta 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska av klarglas med bromobutylgummipropp och försegling av aluminium, innehållande 100 mg tiotepa.

Förpackning innehållande 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Iordningställande av Tiotepa Vivanta

Metoder för rätt hantering och kassering av cancerläkemedel måste beaktas. Alla överföringsförfaranden kräver att aseptiska tekniker noggrant följs, helst användning av en säkerhetshuv med laminärt luftflöde.

Liksom när det gäller andra cytotoxiska substanser, måste försiktighet iakttas vid hantering och beredning av lösningar av Tiotepa Vivanta för att undvika oavsiktlig kontakt med hud eller slemhinnor. Lokala reaktioner associerade med oavsiktlig exponering för tiotepa kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas vid beredning av infusionsvätskan. Om tiotepalösningen oavsiktligt kommer i kontakt med huden, måste huden omedelbart och noggrant tvättas med tvål och vatten. Om tiotepa oavsiktligt kommer i kontakt med slemhinnor, måste de spolas rikligt med vatten.

Beredning av Tiotepa Vivanta 15 mg

Tiotepa Vivanta måste blandas med 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Med hjälp av en spruta med fastsatt nål dras 1,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor upp med aseptisk teknik.

Injicera innehållet i sprutan i injektionsflaskan genom gummiproppen.

Avlägsna sprutan och nålen och blanda manuellt genom att vända injektionsflaskan upp och ned upprepade gånger.

Endast färglösa lösningar utan partiklar får användas. Beredd lösning kan ibland se opalescent ut, vilket är helt i sin ordning. Sådan lösning kan fortfarande administreras.

Beredning av Tiotepa Vivanta 100 mg

Tiotepa Vivanta måste blandas med 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Med hjälp av en spruta med fastsatt nål dras 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor upp med aseptisk teknik.

Injicera innehållet i sprutan i injektionsflaskan genom gummiproppen.

Avlägsna sprutan och nålen och blanda manuellt genom att vända injektionsflaskan upp och ned upprepade gånger.

Endast färglösa lösningar utan partiklar får användas. Beredd lösning kan ibland se opalescent ut, vilket är helt i sin ordning. Sådan lösning kan fortfarande administreras.

Ytterligare spädning i infusionspåsen

Den färdigberedda lösningen är hypoton och innan den administreras måste den spädas ytterligare med 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektionsvätskor (1000 ml om dosen överstiger 500 mg) eller med en lämplig volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för att uppnå en slutlig koncentration av Tiotepa Vivanta mellan 0,5 och 1 mg/ml.

Administrering

Infusionslösningen med Tiotepa Vivanta ska inspekteras visuellt för kontroll av partiklar eller missfärgning före administrering. Lösningar som innehåller utfällning ska kasseras.

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

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

Destruktion

Tiotepa Vivanta är enbart avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vivanta Generics s.r.o.
Trtinová 260/1, Čakovice
196 00 Prag 9
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15 mg: 62378
100 mg: 62379

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-07-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-20