

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Treosulfan Tillomed 5g, poeder voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 5 g treosulfan.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 50 mg treosulfan.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Een witte kristallijne koek of poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Treosulfan is geïndiceerd voor de palliatieve behandeling van gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom na ten minste één standaardkuur.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosering van Treosulfan als monotherapie is 5-8 g/m<sup>2</sup>.

Bij patiënten met risicofactoren zoals voorafgaande behandeling met myelosuppressieve middelen of radiotherapie en een lagere 'performance status' moet de dosering worden verlaagd tot 6 g/m<sup>2</sup> of minder.

De behandeling moet iedere drie tot vier weken worden herhaald.

Wanneer treosulfan in combinatie met cisplatine wordt gegeven, moet de treosulfandosering worden ingesteld op 5 g/m<sup>2</sup> en moeten de cycli iedere 3-4 weken worden herhaald.

##### *Duur van de behandeling*

In het algemeen worden er 6 kuren met treosulfan gegeven.

In het geval van ziekteprogressie en/of niet te verdragen bijwerkingen moet de behandeling worden gestaakt.

##### *Dosisaanpassing*

Wanneer na toediening van treosulfan het aantal witte bloedcellen tot 1.000/μl en/of het aantal trombocyten tot 25.000/μl daalt, moet de volgende dosis met 1 g/m<sup>2</sup> worden verlaagd.

Als na drie weken het aantal witte bloedcellen lager is dan 3.500/μl of het aantal trombocyten lager dan 100.000/μl mag de behandeling niet worden gegeven. Na een tussentijd van een week moet de bloedtelling worden herhaald, waarna de behandeling opnieuw kan worden gestart als de hematologische parameters bevredigend zijn.

Zijn hierna de waarden nog steeds ongewijzigd dan moet de treosulfandosering worden verlaagd naar 6 g/m<sup>2</sup> in het geval van monotherapie en naar 3 g/m<sup>2</sup> wanneer het in combinatie met cisplatine wordt gegeven.

Wanneer tijdens de behandeling het aantal witte bloedcellen niet beneden de 3.500/ $\mu$ l en/of het aantal trombocyten niet beneden de 100.000/ $\mu$ l daalt, kan bij de volgende kuur de dosering met 1 g/m<sup>2</sup> worden verhoogd.

#### *Oudere patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie*

Treosulfan wordt via de nieren uitgescheiden. Bij oudere patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie moet de bloedtelling zorgvuldig worden gemonitord en de dosering dienovereenkomstig worden aangepast.

#### *Pediatrische patiënten*

Treosulfan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

#### Wijze van toediening

Treosulfan Tillomed 5g, poeder voor oplossing voor infusie moet via intraveneuze infusie in 15 tot 30 minuten worden toegediend.

#### *Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

Ernstige en aanhoudende beenmergdepressie.

Geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Risico van infectie*

Het risico van infectie (mycotisch, viraal, bacterieel) is verhoogd.

#### *Hematologische effecten en monitoren van bloedtelling*

De doseringsbeperkende bijwerking van treosulfan is myelosuppressie, die meestal reversibel is. Die uit zich door een daling van het aantal leukocyten en trombocyten en een daling van het hemoglobine. De leukocyten en trombocyten bereiken gewoonlijk na 28 dagen het niveau van de uitgangssituatie.

Aangezien de remming van beenmergfunctie cumulatief is, moet de bloedtelling met een kortere interval worden gemonitord vanaf de derde behandelingskuur.

Dit is met name belangrijk als treosulfan wordt gecombineerd met andere vormen van therapie die de beenmergfunctie onderdrukken, zoals radiotherapie.

#### *Risico van maligniteit*

Tijdens langdurige therapie met orale doses treosulfan kregen acht patiënten (1,4% van 553 patiënten) acute niet-lymfatische leukemie. Het risico was afhankelijk van de cumulatieve dosis treosulfan. Daarnaast zijn op zichzelf staande gevallen gemeld van myeloom, myeloproliferatieve ziekten en myelodysplastisch syndroom.

#### *Cardiale toxiciteit*

Het kan niet worden uitgesloten dat één geval van cardiomyopathie verband hield met treosulfan.

#### *Pulmonale toxiciteit*

Als allergische alveolitis of longfibrose optreedt, moet treosulfan permanent worden gestaakt.

#### *Risico van hemorragische cystitis*

Vanwege het risico van hemorragische cystitis moeten patiënten het advies krijgen om tot 24 uur na de intraveneuze infusie meer te drinken.

#### *Nierinsufficiëntie*

Aangezien treosulfan via de nieren wordt uitgescheiden, moet bij patiënten met nierinsufficiëntie de bloedtelling zorgvuldig worden gemonitord en de dosis dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.2).

#### *Gebruik met levende vaccins*

Na immunisatie met levende vaccins kan behandeling met cytostatica het risico van gegeneraliseerde infectie verhogen. Daarom mogen levende vaccins niet worden gebruikt bij patiënten die treosulfan krijgen.

#### *Extravasatie*

Tijdens infusie moet een perfecte techniek worden toegepast, omdat door extravasatie van de treosulfanoplossing in het omliggende weefsel pijnlijke ontstekingsreacties kunnen optreden. Indien er extravasatie optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en moet de resterende dosis in een andere ader worden toegediend.

#### *Voorkomen van zwangerschap*

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende de eerste zes maanden na de behandeling (zie rubriek 4.6).

### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Bij één patiënt was het effect van ibuprofen/chloroquine verlaagd bij gelijktijdige toediening met treosulfan.

### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### **Vrouwen die zwanger kunnen worden**

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende zes maanden na de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### **Zwangerschap**

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van treosulfan bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren bieden onvoldoende gegevens met betrekking tot reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Op basis van ervaring bij mensen heeft treosulfan, zoals alle alkylerende middelen, een mutageen potentieel.

Omdat echter schade aan de foetus niet kan worden uitgesloten wanneer treosulfan wordt toegediend, mag treosulfan niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met treosulfan vereist.

Indien de patient tijdens of na de behandeling met treosulfan zwanger wordt, moet rekening gehouden worden met een mogelijk genetisch consult en begeleiding.

### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of treosulfan/metaboliet in menselijke moedermelk uitgescheiden wordt. Een risico voor de pasgeborene/het kind kan niet worden uitgesloten.

Treosulfan is gecontraïndiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

### **Vruchtbaarheid**

Er zijn tot op heden geen gegevens beschikbaar.

## **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van treosulfan op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Misselijkheid en braken kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8. Bijwerkingen**

### *Overzicht van het veiligheidsprofiel*

De meest gemelde bijwerkingen zijn myelosuppressie en gastro-intestinale klachten. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht van aard en verdwijnen weer na behandeling met treosulfan. Beenmergsuppressie is de dosisbeperkende bijwerking van treosulfan.

### *Lijst in tabelvorm van bijwerkingen*

#### Frequentie

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Vaak:</i> Infecties (mycotisch, viraal, bacterieel)  <i>Niet bekend:</i> Sepsis
Benigne, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata (waaronder cysten en poliepen)	<i>Soms:</i> Behandelingsgerelateerde secundaire maligniteiten (acute niet-lymfatische leukemie, myelodysplastisch syndroom, myeloom, myeloproliferatieve ziekte)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> Myelosuppressie (leukocytopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie)  <i>Zeer zelden:</i> Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Zelden:</i> Allergische reacties
Endocriene aandoeningen	<i>Zeer zelden:</i>

	Ziekte van Addison
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Zeer zelden:</i> Hypoglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Zeer zelden:</i> Paresthesie
Hartaandoeningen	<i>Zeer zelden:</i> Cardiomyopathie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Zeer zelden:</i> Longfibrose, allergische alveolitis, pneumonie
Maag-darmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> Braken, misselijkheid  <i>Soms:</i> Stomatitis
Lever- en galaandoeningen	<i>Zeer zelden:</i> Geelzucht, verhoogde leverfunctiewaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> Alopecia (meestal licht), bronskleurige pigmentatie van de huid  <i>Zeer zelden:</i> Sclerodermie, uitlokken van psoriasis, erytheem, urticaria
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Zeer zelden:</i> Hemorragische cystitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer zelden:</i> Griepachtige klachten, plaatselijke pijnlijke ontstekingsreacties (bij extravasatie)

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Risico op secundaire maligniteiten

Een niet-commerciële gegevensverzameling rapporteerde zeven patiënten (1,3% van de 553 patiënten) die acute niet-lymfatische leukemie ontwikkelden tijdens langdurige behandeling met orale treosulfan. Het risico was afhankelijk van de cumulatieve dosis treosulfan. Het spontane meldingssysteem rapporteerde ook geïsoleerde gevallen van het optreden van myeloom, myeloproliferatieve ziekte of myelodysplastische syndromen na behandeling met treosulfan.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:  
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb  
Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **4.9. Overdosering**

Er is geen ervaring met acute overdosering met treosulfan, maar de verwachting is dat bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en gastritis kunnen optreden. Langdurige of

overmatige therapeutische doses kunnen leiden tot beenmergdepressie die in sommige gevallen irreversibel was. In dat geval moet de behandeling worden gestaakt en een bloedtransfusie en symptomatische behandeling gegeven worden.

Er is geen specifiek tegengif beschikbaar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, alkylerende middelen, alkylsulfonaten

ATC-code: L01 AB02

#### Werkingsmechanisme

Treosulfan is een bifunctioneel alkylerend middel waarvan bij dierexperimenten en in klinisch onderzoek is aangetoond dat het een antineoplastische werking heeft. De werkzaamheid van treosulfan berust op het vormen van epoxideverbindingen *in vivo*.

Treosulfan wordt *in vitro* onder fysiologische omstandigheden (pH 7,4; 37 °C) non-enzymatisch omgezet via een mono-epoxide naar het di-epoxide (di-epoxibutaan) met een halfwaardetijd van 2,2 uur.

De gevormde epoxiden reageren met nucleofiele centra van het DNA en zijn via secundaire biologische mechanismen verantwoordelijk voor het antineoplastisch effect. Het is belangrijk dat *in vivo* het mono-epoxide dat het eerst wordt gevormd al een nucleofiel centrum van het DNA kan alkyleren. Hierdoor wordt de verbinding via een chemische reactie aan het centrum vastgezet voordat de tweede epoxidering wordt gevormd.

#### Farmacodynamische effecten

Treosulfan heeft een brede antineoplastische en antileukemische werking. Antineoplastische werking is aangetoond tegen getransplanteerde lymfomen/leukemie, sarcomen en hepatomen in muis- en ratmodellen, en tegen humane heterologe tumortransplantaten, humane tumorbiopten en tumorcellijnen. Treosulfan is *in vivo* effectief bij intraperitoneale, intraveneuze en orale toediening.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van treosulfan in combinatie met cisplatine bij patiënten met ovariumcarcinoom werd aangetoond in een groot gerandomiseerd klinisch onderzoek. In totaal werden 519 patiënten gerandomiseerd naar cisplatine (70 mg/m<sup>2</sup>) gecombineerd met treosulfan (5 g/m<sup>2</sup>; PT-behandeling) of met cyclofosfamide (1 g/m<sup>2</sup>; PC-behandeling).

Beide behandelingschema's werden in intervallen van vier weken gegeven. Na een mediane follow-up van 5 jaar kon bij 366 patiënten (PC: 179;PT: 187) de werkzaamheid worden geëvalueerd en bij 290 patiënten (PC: 135; PT: 155) de veiligheid.

Mediane tijd tot progressie (het primaire eindpunt) was langer bij de combinatie cisplatine/treosulfan (20,6 versus 15,1 maanden); dit verschil was echter niet statistisch significant (P = 0,3).

Er konden geen verschillen in behandelresponspercentages tussen beide behandelingen worden waargenomen.

Er was geen verschil tussen de behandelarmen wat betreft algehele overleving (29,4 versus 33,5 maanden; P = 0,8). In de PC-arm werd significant meer haaruitval waargenomen

( $P = 0,0001$ ), in de PT-arm meer leukocytopenie ( $P = 0,01$ ). Kwaliteit van leven was beter voor patiënten die werden behandeld met treosulfan.

De werkzaamheid van intraveneuze toediening van treosulfan als monotherapie ( $5 - 7 \text{ g/m}^2$ , iedere 4 weken) werd aangetoond in een fase 2-onderzoek bij 88 vooraf behandelde patiënten (80 evalueerbaar voor werkzaamheid) met gevorderd ovariumcarcinoom. Er waren 2 volledige en 13 gedeeltelijke behandelresponsen, resulterend in een objectief behandelresponspercentage van 19%. Bij patiënten met een behandelrespons was de mediane overleving 41 maanden. Van de patiënten had 34% een stabiele ziekte met een mediane overleving van 18 maanden.

Bij 48 vrouwen met ziekteprogressie binnen 12 maanden na de primaire therapie kon een behandelresponspercentage van 19% en stabiele ziekte bij 31% worden bereikt. Toxische bijwerkingen kwamen zelden voor en waren matig in intensiteit. Levensbedreigende myelosuppressie, therapieresistente emesis, en alopecia werden niet waargenomen.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van treosulfan bij kinderen met kanker is niet vastgesteld.

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Orale absorptie van treosulfan is uitstekend met een biologische beschikbaarheid die de 100% benadert.

### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt treosulfan snel in het lichaam verspreid. Treosulfan bindt niet aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie

Onder fysiologische omstandigheden (pH 7,4, temperatuur  $37^\circ\text{C}$ ) wordt treosulfan van het farmacologisch inactieve treosulfan spontaan (niet-enzymatisch) omgezet, eerst in het actieve mono-epoxide en uiteindelijk in L-di-epoxibutaan.

Bij concentraties tot  $100 \mu\text{m}$  had treosulfan *in vitro* geen duidelijk effect op de werking van CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4.

### Eliminatie

De gemiddelde ( $\pm$  SD) terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2\beta}$ ) van intraveneus toegediend treosulfan ( $8 \text{ g/m}^2$ ) is  $1,94 \pm 0,99$  uur, met een cumulatieve renale eliminatie van onveranderd treosulfan van ongeveer 25% (bereik 5-49%).

## **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### *Acute toxiciteit*

Bij muizen is de orale mediane letale dosis ( $\text{LD}_{50}$ ) 3360 mg treosulfan/kg lichaamsgewicht en de intraveneuze  $\text{LD}_{50} > 2500$  mg treosulfan/kg lichaamsgewicht.

Bij ratten is de orale  $\text{LD}_{50}$  2575 mg treosulfan/kg lichaamsgewicht en de intraperitoneale  $\text{LD}_{50} > 2860$  mg treosulfan/kg lichaamsgewicht.

### *Subacute toxiciteit*



Bij apen die een subacute dosis (56-111 mg/kg/dag) kregen, werd het hematopoëtisch systeem beschadigd. Bij hogere doses (222-445 mg/kg/dag) werden ook diarree, anorexie en een duidelijk gewichtsverlies gezien.

#### *Chronische toxiciteit*

Toediening van treosulfan bij ratten gedurende 7 maanden leidde tot een afname van spermiogenese bij mannetjes en verstoringen in de cyclus bij vrouwtjes. Alle ander organen bleven onveranderd.

#### *Carcinogeen en mutageen potentieel*

Bij langdurige behandeling met orale doses treosulfan werd bij 1,4% van de patiënten een acute niet-lymfatische leukemie waargenomen.

Treosulfan heeft, net als ander cytostatica met alkylerende eigenschappen een mutageen potentieel. Daarom moeten patiënten die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

#### *Reproductietoxiciteit*

Er is voor treosulfan geen dieronderzoek naar reproductietoxiciteit uitgevoerd. Echter, tijdens onderzoeken naar chronische toxiciteit bij ratten werd een vertraagde spermiogenese en afwezigheid van corpora lutea en follikels vastgesteld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Geen

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3. Houdbaarheid**

*Geneesmiddel verpakt voor verkoop:*

3 jaar

#### *Gereconstitueerde oplossing*

De gereconstitueerde oplossing niet in de koelkast (2 - 8°C) bewaren, omdat dit neerslag kan veroorzaken. Oplossingen waarbij tekenen van neerslag zichtbaar zijn, mogen niet worden gebruikt.

Niet in de koelkast bewaren.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond voor 12 uur bij 30°C. Uit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van reconstitutie de kans op microbiologische contaminatie uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de bewaartijden en de bewaarcondities vóór gebruik bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Heldere flacon van gegoten type-1-Lyo-glas met een inhoud van 100 ml met een 20 mm broombutylrubberen stop verzegeld met een 20 mm flip-off-verzegeling. De flacons kunnen al dan niet voorzien worden van een kunststof krimpstof/onderkant (puck). Deze kunststof mof komt niet in contact met het geneesmiddel en er is geen bijkomende bescherming tijdens het transport nodig. Dit bevordert een veilige hantering van het geneesmiddel door zorgverleners en farmaceutisch personeel.

Treosulfan Tillomed 5g, poeder voor oplossing voor infusie is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 5 injectieflacons.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Treosulfan Tillomed 5g, poeder voor oplossing voor infusie wordt gebruikt voor intraveneuze infusie na oplossing in 100 ml water voor injectie.

De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze oplossing.

Inspecteer de oplossing met het blote oog voorafgaand aan gebruik. Uitsluitend heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Een gereconstitueerde oplossing met zichtbare tekenen van neerslag mag niet worden gebruikt en moet overeenkomstig de wettelijke vereisten voor het verwijderen van gevaarlijk afval worden vernietigd (zie hieronder).

Uitsluitend geschikt voor eenmalig gebruik, gooi al het ongebruikte geneesmiddel weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Zoals geldt voor alle cytotoxische stoffen, moeten bij het hanteren van Treosulfan Tillomed 5g, poeder voor oplossing voor infusie de juiste voorzorgsmaatregelen worden genomen.

*Richtlijnen voor het veilig hanteren van antineoplastische middelen:*

1. Het geneesmiddel moet worden gereconstitueerd door daarvoor opgeleid personeel.
2. Reconstitutie moet worden uitgevoerd in een daarvoor aangewezen ruimte.
3. Personeel moet geschikte beschermende handschoenen, maskers en kleding dragen.
4. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in aanraking met de ogen komt. Wanneer de oplossing in aanraking met de huid of ogen komt moet het gebied met grote hoeveelheden water of gewone zoutoplossing worden gewassen. Voor behandeling van de tijdelijk branderige huid kan een milde crème worden gebruikt. Als de ogen zijn aangedaan moet medische hulp worden ingeroepen.
5. Cytotoxische bereidingen mogen niet worden gehanteerd door personeelsleden die (mogelijk) zwanger zijn.
6. Bij het verwijderen van materiaal (spuiten, naalden, etc.) dat is gebruikt voor de reconstitutie van cytotoxische middelen moeten adequate voorzichtigheid en voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen.

7. Het werkoppervlak moet worden bedekt met absorberend papier met een plastic achterkant bestemd voor eenmalig gebruikt.

8. Gebruik een luerlock-aansluiting op alle spuit en infusiesets. Het advies is naalden met een grote diameter te gebruiken om de kans op druk en vorming van aerosolen te verkleinen. Dat laatste kan ook worden verminderd door het gebruik van een ontluchtingsnaald.

#### *Instructies voor reconstitutie van Treosulfan Tillomed 5g, poeder voor oplossing voor infusie*

Om problemen met oplosbaarheid tijdens de reconstitutie te voorkomen, moeten de volgende aspecten in acht worden genomen.

1. Verwarm het oplosmiddel, water voor injectie, in een waterbad tot 25 - 30°C (niet hoger!).
2. Verwijder Treosulfan Tillomed 5g, poeder voor oplossing voor infusie voorzichtig van de binnenwand van de infuusflacon door te schudden.

Deze werkwijze is zeer belangrijk omdat bevochtiging van het poeder dat aan de wand kleeft tot aankoecken leidt. Bij aankoecken moet de flacon lange tijd flink worden geschud.

3. Steek één uiteinde van de dubbelzijdige canule in de rubberen stop van de waterfles. Plaats vervolgens de flacon met Treosulfan Tillomed 5g, poeder voor oplossing voor infusie op het ander uiteinde van de canule met de onderkant naar boven. Keer de gehele constructie om en laat het water in de onderste flacon stromen. Schud ondertussen de flacon zachtjes.

Wanneer u deze instructies volgt moet de volledige reconstitutieprocedure niet langer dan 2 minuten duren.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tillomed Pharma GmbH  
Mittelstraße 5/5a  
12529 Schönefeld  
Duitsland

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 123904

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2019

Datum van laatste verlenging: 20 december 2022

#### **10. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING: DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4, 4.6, 4.8, 4.9: 16 mei 2025.