

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Treosulfan Tillomed 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 5 g Treosulfan.

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 50 mg Treosulfan.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer, kristalliner Kuchen bzw. Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Treosulfan wird angewendet bei der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms nach mindestens einer Standardbehandlung.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In der Monotherapie gilt eine Dosierung von 5-8 g Treosulfan/m².

Bei Patientinnen mit Risikofaktoren (Vorbehandlung mit myelosuppressiven Medikamenten, Strahlentherapie, reduzierter Leistungsstatus) sollte die Dosis auf 6 g Treosulfan/m² oder niedriger reduziert werden.

Die Therapiekurse sollten in 3-4wöchigen Abständen wiederholt werden.

In Kombination mit Cisplatin gilt eine Dosierung von 5 g Treosulfan/m², wobei die Behandlungszyklen alle 3-4 Wochen wiederholt werden.

Behandlungsdauer

Im Allgemeinen werden 6 Behandlungszyklen mit Treosulfan gegeben.

Bei progressiver Erkrankung und/oder Auftreten nicht mehr tolerierbarer unerwünschter Ereignisse muss die Behandlung abgesetzt werden.

Dosismodifikation

Kommt es nach Gabe von Treosulfan zum Abfall der Leukozytenzahl unter 1.000/μl und/oder der Thrombozytenzahl unter 25.000/μl, muss die nächste Dosis um 1 g Treosulfan/m² reduziert werden.

Ist die Leukozytenzahl nach drei Wochen noch unter 3.500/μl oder die Thrombozytenzahl unter 100.000/μl, sollte die Behandlung nicht gegeben werden. Nach einer Woche sollte das Blutbild erneut kontrolliert werden, und bei zufriedenstellenden hämatologischen Werten kann die Behandlung wiederaufgenommen werden.

Sind die Werte danach noch immer unverändert, muss die Treosulfan-Dosis auf 6 g Treosulfan/m² in der Monotherapie und auf 3 g Treosulfan/m² in der Kombination mit Cisplatin reduziert werden.

Kommt es während der Behandlung nicht zum Abfall der Leukozytenzahl unter 3.500/μl und/oder der Thrombozytenzahl unter 100.000/μl, kann die Dosis im nächsten Behandlungszyklus um 1 g Treosulfan/m² erhöht werden.

Ältere Patienten und Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Treosulfan wird über die Nieren ausgeschieden. Bei älteren Patienten und Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sind eine sorgfältige Überwachung des Blutbildes sowie eine entsprechende Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Treosulfan ist nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen.

Art der Anwendung

Treosulfan Tillomed wird als intravenöse Infusion über 15 bis 30 Minuten verabreicht.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.
Schwere und andauernde Knochenmarkdepression.
Stillen

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionsrisiko

Das Risiko einer Infektion (mykotisch, viral, bakteriell) ist erhöht.

Hämatologische Wirkungen und Blutbildkontrollen

Die dosisbegrenzende Nebenwirkung von Treosulfan besteht in der Myelosuppression, die sich im Allgemeinen wieder zurückbildet. Sie äußert sich in einer Verminderung der Leukozyten und Thrombozyten und in einem Abfall des Hämoglobins. Im Allgemeinen haben Leukozyten und Thrombozyten nach 28 Tagen ihren Ausgangswert wieder erreicht.

Da die Störungen der Knochenmarkfunktion kumulativ sind, ist ab dem dritten Behandlungszyklus das Blutbild in kürzeren Abständen zu kontrollieren. Dies ist besonders wichtig bei einer Kombination von Treosulfan mit anderen Therapien, die die Knochenmarksfunktion unterdrücken, wie etwa Strahlentherapie.

Malignomrisiko

Bei einer Langzeittherapie mit oralen Treosulfan-Dosen trat bei acht Patienten (1,4 % von 553 Patienten) eine akute nicht-lymphatische Leukämie auf. Das Risiko hing von der kumulativen Treosulfan-Dosis ab. Einzelne Fälle eines Myeloms, einer myeloproliferativen Erkrankung und von myelodysplastischem Syndrom wurden ebenfalls berichtet.

Kardiale Toxizität

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Fall von Kardiomyopathie durch Treosulfan bedingt war.

Lungentoxizität

Bei Auftreten einer allergischen Alveolitis oder Lungenfibrose ist die Behandlung mit Treosulfan dauerhaft abzubrechen.

Risiko einer Zystitis

Wegen der Möglichkeit des Auftretens einer hämorrhagischen Zystitis wird Patientinnen empfohlen, bis zu 24 Stunden nach der intravenösen Infusion vermehrt zu trinken.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Da Treosulfan über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patientinnen mit beeinträchtigter Nierenfunktion eine genaue Blutbildkontrolle und entsprechende Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Lebendimpfungen

Eine zytostatische Therapie kann das Risiko einer systemischen Infektion nach Lebendimpfungen erhöhen. Daher sollten Patientinnen, die mit Treosulfan behandelt werden, keine Lebendimpfungen erhalten.

Extravasation

Bei der Infusion ist auf eine einwandfreie Technik zu achten, da es bei der Extravasation der Treosulfanlösung in das umliegende Gewebe zu schmerzhaften entzündlichen Reaktionen kommen kann.

Schwangerschaftsverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und in den ersten sechs Monaten nach der Behandlung eine wirksame Verhütung anwenden. (Siehe Abschnitt 4.6).

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer Patientin trat bei gleichzeitiger Gabe von Treosulfan eine Wirkungsabschwächung von Ibuprofen/Chloroquin auf.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und in den ersten sechs Monaten nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. (Siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Treosulfan bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzten Daten vor. Tierversuche sind hinsichtlich Reproduktionstoxizität unzureichend (Siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund Erfahrungen beim Menschen hat Treosulfan wie alle Alkylierungsmittel mutagenes Potenzial.

Treosulfan darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Treosulfan.

Tritt während oder nach der Behandlung mit Treosulfan eine Schwangerschaft auf, sollte die Möglichkeit einer genetischen Beratung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Treosulfan in die Muttermilch übergeht.

Treosulfan ist während der Stillzeit kontraindiziert. (Siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bisher sind keine Daten verfügbar.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Treosulfan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen kann jedoch Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Myelosuppression und Magen-Darm-Beschwerden. Diese sind normalerweise leicht und klingen nach Ende der Therapie mit Treosulfan wieder ab. Myelosuppression ist die dosisbegrenzende Nebenwirkung von Treosulfan.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Infektionen (mykotisch, viral, bakteriell) <i>Sehr selten:</i> Sepsis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	<i>Gelegentlich:</i> Therapie assoziierte sekundäre Malignome (akute nicht-lymphatische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, Myelom, myeloproliferative Erkrankung)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr häufig:</i> Myelosuppression (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie) <i>Selten:</i> Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten:</i> Allergische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	<i>Sehr selten:</i> Addison'sche Krankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr selten:</i> Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr selten:</i> Parästhesie
Herzerkrankungen	<i>Sehr selten:</i> Kardiomyopathie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr selten:</i> Lungenfibrose, Alveolitis, Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig:</i> Alopezie (normalerweise leicht), bronzefarbene Pigmentierung der Haut <i>Sehr selten:</i> Sklerodermie, Auslösen einer Psoriasis, Erythem, Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Sehr selten:</i> Hämorrhagische Zystitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr selten:</i> Grippeartige Beschwerden, lokale schmerzhafte entzündliche Reaktionen (im Falle eines Extravasates)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Obwohl es keine Erfahrungen mit akuten Treosulfan-Überdosierungen gibt, könnten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Gastritis auftreten. Längere oder exzessive therapeutische Dosisgaben können zu Knochenmarkdepression führen, die gelegentlich irreversibel sein kann. Das Arzneimittel sollte dann abgesetzt und eine Bluttransfusion durchgeführt sowie allgemeine supportive Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, alkylierende Mittel, Alkylsulfonate
ATC-Code: L01 AB02

Wirkmechanismus

Treosulfan ist ein bifunktionelles Alkylanz, das bei Tumorscreenings bei Tieren und in klinischen Studien antineoplastische Wirkung gezeigt hat. Die Wirkung von Treosulfan geht auf die Bildung von Epoxidverbindungen *in vivo* zurück.

Treosulfan wird *in vitro* unter physiologischen Bedingungen (pH 7,4; 37 °C) nicht-enzymatisch über ein Monoepoxid zum Diepoxid (Diepoxybutan) mit einer Halbwertszeit von 2,2 Stunden umgewandelt.

Die gebildeten Epoxide reagieren mit nukleophilen Zentren der DNA und sind über sekundäre biologische Mechanismen für die antineoplastische Wirkung verantwortlich. Von Bedeutung ist, dass *in vivo* das zuerst entstehende Monoepoxid bereits ein nukleophiles Zentrum der DNA alkylieren kann. Damit wird die Verbindung durch chemische Reaktion an dieses Zentrum fixiert, ehe der zweite Epoxidring gebildet wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Treosulfan weist eine breite antineoplastische und antileukämische Wirkung auf. Die antineoplastische Wirkung wurde bei transplantierten Lymphomen/Leukämien, Sarkomen und Hepatomen bei Mäusen und Ratten, humanen Tumorxenotransplantaten sowie humanen Tumor-Biopsien und -Zelllinien demonstriert. Treosulfan ist *in vivo* bei intraperitonealer, intravenöser sowie oraler Gabe wirksam.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit von Treosulfan in Kombination mit Cisplatin bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde in einer großangelegten randomisierten klinischen Studie gezeigt. Insgesamt 519 Patientinnen wurden auf Cisplatin (70 mg/m²) in Kombination mit Treosulfan (5 g/m², PT-Arm) oder Cyclophosphamid (1 g/m², PC-Arm) randomisiert.

Beide Therapien wurden in Intervallen von vier Wochen verabreicht. Nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren konnten 366 Patientinnen (PC: 179, PT: 187) hinsichtlich der Wirksamkeit und 290 Patienten (PC: 135, PT: 155) hinsichtlich der Sicherheit beurteilt werden.

Die mediane Zeit bis zur Progression (primärer Endpunkt) war bei der Cisplatin/Treosulfan-Kombination länger (20,6 Monate im Vgl. zu 15,1 Monaten). Dieser Unterschied hatte jedoch keine statistische Signifikanz (P = 0,3).

Bei den Ansprechraten wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt.

Beim Gesamtüberleben gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (29,4 Monate im Vgl. zu 33,5 Monaten; P = 0,8). Im PC-Arm wurde ein signifikant stärkerer Haarausfall beobachtet (P = 0,0001) und im PT-Arm gesteigerte Leukozytopenie (P = 0,01). Die Lebensqualität war für Patientinnen im Arm mit Treosulfan besser.

Die Wirksamkeit der intravenösen Gabe einer Monotherapie mit Treosulfan (5-7 g/m²; alle vier Wochen) wurde in einer Phase-II-Studie an 88 vorbehandelten Patientinnen (80 für Wirksamkeit evaluierbar) mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom demonstriert. Es gab zwei komplette Remissionen und 13 partielle Remissionen, was eine objektive Ansprechrate von 19 % ergab. Bei den ansprechenden Patientinnen betrug die mediane Überlebenszeit 41 Monate. 34 % der Patientinnen wiesen eine stabile Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von 18 Monaten auf.

Bei 48 Patientinnen mit progressiver Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach der Primärtherapie konnte eine Ansprechrate von 19 % und eine stabile Erkrankung bei 31 % erreicht werden. Toxische Nebenwirkungen waren selten und von mäßiger Intensität. Lebensbedrohliche Myelosuppression, therapieresistente Emesis und Alopezie wurden nicht beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Treosulfan bei pädiatrischen Tumorpatienten ist nicht erwiesen.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die orale Resorption von Treosulfan ist mit einer Bioverfügbarkeit von annähernd 100 % fast vollständig.

Verteilung

Nach intravenöser Gabe wird Treosulfan rasch im Körper verteilt. Treosulfan bindet nicht an Plasmaproteine.

Biotransformation

Unter physiologischen Bedingungen (pH 7,4, Temperatur 37 °C) wird Treosulfan spontan (nicht-enzymatisch) vom pharmakologisch inaktiven Treosulfan in ein aktives Monoepoxid-Zwischenprodukt und schließlich in L-Diepoxybutan umgewandelt.

Bei Konzentrationen von bis zu 100 µM hatte Treosulfan keine eindeutige Wirkung auf die Aktivität von CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4 *in vitro*.

Elimination

Die mittlere (\pm SD) terminale Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von intravenös verabreichtem Treosulfan (8 g/m²) beträgt $1,94 \pm 0,99$ Stunden, mit einer kumulativen renalen Elimination von unverändertem Treosulfan von ca. 25 % (Bereich: 5-49 %).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ bei Mäusen liegt bei oraler Anwendung bei 3.360 mg Treosulfan/kg Körpergewicht und bei intravenöser Anwendung bei > 2.500 mg Treosulfan/kg Körpergewicht.

Die LD₅₀ bei Ratten liegt bei oraler Anwendung bei 2.575 mg Treosulfan/kg Körpergewicht und bei intraperitonealer Anwendung bei > 2.860 mg Treosulfan/kg Körpergewicht.

Subakute Toxizität

Bei subakuter Dosierung traten an Affen Schädigungen des blutbildenden Systems auf (56-111 mg/kg/Tag). Bei höheren Dosen (222-445 mg/kg/Tag) wurden darüber hinaus Diarrhoe, Anorexie und ein deutlicher Gewichtsverlust beobachtet.

Chronische Toxizität

Die Gabe von Treosulfan an Ratten über sieben Monate führte zu einer Verminderung der Spermio-genese bei männlichen und zu Störungen des Zyklus bei weiblichen Tieren. Andere Organe zeigten keine Veränderungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Unter der Langzeittherapie mit oralen Treosulfan-Dosen wurde bei 1,4 % der Patienten eine akute nicht-lymphatische Leukämie beobachtet.

Treosulfan besitzt wie auch andere Zytostatika mit alkylierenden Eigenschaften ein mutagenes Potenzial. Daher sollten Patientinnen im gebärfähigen Alter während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Reproduktionstoxizität

Treosulfan wurde in tierexperimentellen Studien nicht auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Bei der Untersuchung der chronischen Toxizität an Ratten wurden jedoch eine verzögerte Spermio-genese sowie fehlende Gelbkörper- und Follikelbildung festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2. Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel in der Originalpackung:

2 Jahre

Rekonstituierte Lösungen

Das rekonstituierte Produkt nicht im Kühlschrank (2-8 °C) lagern, da dies zu einer Ausfällung führen kann. Lösungen mit Anzeichen einer Ausfällung dürfen nicht verwendet werden.

Nicht im Kühlschrank lagern.

Die chemische und die physikalische Anbruchstabilität wurde über 12 Stunden bei 30 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden, es sei denn, das Rekonstitutionsverfahren schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls das Produkt nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerzeit bei Gebrauch und Lagerbedingungen verantwortlich.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Klare 100 ml Lyo-Durchstechflasche, Typ I-Glas, mit einem 20 mm großen Brombutylkautschuk-Stopfen und versiegelt mit einer 20 mm großen Flip-off-Siegelkappe. Die Durchstechflaschen können mit Plastik-Schrumpfschläuchen / -boden (Puck) versehen werden oder nicht. Diese Kunststoffhülle kommt nicht in Kontakt mit dem Wirkstoff und bietet zusätzlichen Schutz während des Transports. Dies verbessert die sichere Handhabung des Arzneimittels durch medizinisches Fachpersonal und pharmazeutisches Personal. Treosulfan Tillomed ist in Umkartons mit 1 oder 5 Durchstechflasche(n) erhältlich.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Treosulfan Tillomed wird zur intravenösen Infusion nach Auflösung in 100 ml Wasser für Injektionszwecke verwendet.

Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose Lösung.

Vor der Verwendung mittels Sichtprüfung kontrollieren. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Eine rekonstituierte Lösung, die Anzeichen einer Ausfällung aufweist, darf nicht verwendet werden und ist gemäß den gesetzlichen Vorschriften zur Entsorgung von Gefahrstoffen zu vernichten (siehe unten).

Nur zur einmaligen Anwendung. Ungebrauchten Inhalt entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Wie bei allen Zytostatika sind bei der Handhabung von Treosulfan Tillomed angemessene Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Richtlinien zur sicheren Handhabung von antineoplastischen Mitteln:

1. Die Rekonstitution des Arzneimittels muss von qualifiziertem Personal durchgeführt werden.
2. Die Rekonstitution sollte an einem speziell dafür vorgesehenen Platz durchgeführt werden.
3. Geeignete Schutzhandschuhe, Schutzmasken und Schutzkleidung sind zu tragen.
4. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen sind zu ergreifen, um zu vermeiden, dass das Arzneimittel versehentlich in die Augen gelangt. Im Falle eines Kontaktes der Lösung mit der Haut oder den Augen: Betroffenen Bereich mit reichlich Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung spülen. Zur Behandlung von vorübergehendem Brennen auf der Haut kann eine milde Creme verwendet werden. Bei Kontakt mit den Augen ist ein Arzt zu konsultieren.
5. Zytostatika sollten nicht von schwangerem Personal gehandhabt werden.
6. Bei der Entsorgung von Spritzen, Kanülen und anderen Gegenständen, die zur Rekonstitution von Zytostatika verwendet werden, sind entsprechende Sorgfalt und Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden.
7. Die Arbeitsfläche sollte mit einem Einweg-Saugpapier mit Kunststoffunterschicht bedeckt werden.
8. Verwenden Sie bei allen Spritzen und Infusionssets Luer-Lock-Anschlüsse. Es werden großlumige Kanülen empfohlen, um den Druck und eine mögliche Aerosolbildung zu minimieren. Aerosolbildung lässt sich auch durch die Anwendung einer Entlüftungskanüle minimieren.

Anleitung zur Rekonstitution von Treosulfan Tillomed

Beachten Sie Folgendes, um Löslichkeitsprobleme bei der Rekonstitution zu vermeiden:

1. Das Lösungsmittel, Wasser für Injektionszwecke, auf 25-30 °C (nicht höher!) in einem Wasserbad erwärmen.
2. Treosulfan Tillomed durch Schütteln der Infusions-Durchstechflasche vorsichtig von der Innenfläche lösen.
Dieser Vorgang ist äußerst wichtig, da sich feuchtes Pulver an die Innenfläche heften kann, was zu Verklumpung führen kann. Bei einer Verklumpung Durchstechflasche lange und kräftig schütteln.
3. Ein Ende der doppelseitigen Kanüle wird in den Gummistopfen der Wasser-Durchstechflasche eingeführt. Dann wird die Durchstechflasche mit Treosulfan Tillomed mit der Unterseite nach oben auf das andere Ende der Kanüle gesetzt. Diese Anordnung wird anschließend umgedreht, um das Wasser in die untere Durchstechflasche laufen zu lassen, wobei dieses vorsichtig geschüttelt wird.
Der nach dieser Anleitung durchgeführte Rekonstitutionsvorgang sollte nicht länger als zwei Minuten dauern.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland

Mitvertrieb:
Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER

99466.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

29. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

10.2020