

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ovastat® 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Ovastat® 5000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1000 mg oder 5000 mg Treosulfan.

Ovastat 1000 mg

Jede Durchstechflasche enthält 1000 mg Treosulfan zur Rekonstitution in 20 ml Lösungsmittel.

Ovastat 5000 mg

Jede Durchstechflasche enthält 5000 mg Treosulfan zur Rekonstitution in 100 ml Lösungsmittel.

Nach der Rekonstitution gemäß Abschnitt 6.6 enthält 1 ml Infusionslösung 50 mg Treosulfan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Ovastat 1000 (5000) mg ist allein oder in der Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II–IV.

Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht.

In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ovastat 1000 (5000) mg sollte nur von Ärzten angewandt werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind.

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gilt in der Monotherapie für nicht chemotherapeutisch vorbehandelte Patientinnen eine Dosierung von 8 g Treosulfan/m² Körperoberfläche. Treosulfan wird als intravenöse Kurzinfusion (15–30 Minuten) verabreicht.

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

Bei Patienten mit Risikofaktoren (Vorbehandlung mit myelosuppressiven Medikamenten, Vorbestrahlung, eingeschränkter Knochenmarkreserve anderer Ursache, reduzierten Allgemeinzustand) sollte eine Anfangsdosierung von 6 g Treosulfan/m² Körperoberfläche nicht überschritten werden.

In der Kombinationstherapie mit Cisplatin gilt eine Dosierung von 5 g Treosulfan/m² Körperoberfläche, die ebenfalls als intravenöse Kurzinfusion im Abstand von 3–4 Wochen verabreicht wird.

Dosismodifikation

Kommt es nach Gabe von Treosulfan zum Abfall der Leukozyten unter 1 000/μl oder Thrombozyten unter 25 000/μl, muss die nächste Dosis um 1 g Treosulfan/m² Körperoberfläche reduziert werden.

Sind in der 3. Woche nach Gabe von Treosulfan die Leukozytenwerte noch nicht über 3 500/μl, die Thrombozytenwerte über 100 000/μl angestiegen, wird mit der Gabe der nächsten Infusion eine weitere Woche gewartet. Sind diese Werte auch dann noch nicht wieder erreicht, wird die Treosulfan-Dosis auf 6 g Treosulfan/m² Körperoberfläche in der Monotherapie, auf 3 g Treosulfan/m² Körperoberfläche in der Kombination mit Cisplatin reduziert.

Ist es nach Gabe von Treosulfan nicht zum Abfall der Leukozyten unter 3 500/μl oder Thrombozyten unter 100 000/μl gekommen, kann die Dosis im nächsten Therapiezyklus um 1 g Treosulfan/m² Körperoberfläche gesteigert werden.

Art der Anwendung

Ovastat 1000 (5000) mg wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Ovastat 1000 (5000) mg ist kompatibel mit Wasser für Injektionszwecke, physiologischer Kochsalzlösung und 5%iger Glucoselösung (siehe Abschnitt 6.3).

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Beim Umgang mit Treosulfan sollten wie bei allen zytotoxischen Substanzen entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden.

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

Dauer der Anwendung

Im Allgemeinen werden bei Ansprechen des Tumors 6 Zyklen verabreicht. Bei Nichtansprechen, progressiver Erkrankung und/oder Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Ovastat 1000 (5000) mg abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehende schwere Knochenmarkdepression
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungMyelosuppression und Blutbildkontrollen

Die dosisbegrenzende Nebenwirkung von Treosulfan ist die Einschränkung der Knochenmarkfunktion, die sich nach Absetzen des Medikaments im Allgemeinen wieder zurückbildet. Sie äußert sich in einer Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) und in einem Abfall des roten Blutfarbstoffes (Hämoglobin).

Da die Störungen der Knochenmarkfunktion kumulativ sind, ist ab dem 3. Zyklus das Blutbild in kürzeren Abständen zu kontrollieren. Dies ist besonders wichtig bei Kom-

ination mit anderen Therapieformen, die das Knochenmark angreifen, wie z.B. Strahlentherapie. Bei eingeschränkter Knochenmarksfunktion besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Im Allgemeinen haben weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) nach 28 Tagen ihren Ausgangswert wieder erreicht.

Lungentoxizität

Wenn sich eine allergische Alveolitis oder Lungenfibrose entwickelt, sollte Treosulfan dauerhaft abgesetzt werden.

Hämorrhagische Zystitis

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

Lebendimpfungen

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

Extravasation

Bei der Infusion von Treosulfan ist auf eine einwandfreie Technik zu achten, da es bei Extravasaten von Treosulfanlösung ins umliegende Gewebe zu schmerzhaften entzündlichen Reaktionen des Gewebes kommen kann. Falls es doch zu Extravasaten kommt, sollte die Infusion sofort unterbrochen werden und eine eventuell vorhandene Restdosis in eine andere Vene appliziert werden.

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 Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Treosulfan in der Schwangerschaft vor. Da jedoch bei der Gabe von Treosulfan eine Schädigung der Frucht nicht ausgeschlossen werden kann, darf Ovastat während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Treosulfan aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Tritt während oder nach der Behandlung eine Schwangerschaft ein, sollte auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Treosulfan / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Ovastat ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Ovastat auf den Menschen vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen kann jedoch Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Myelosuppression und gastrointestinale Beschwerden sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Sie sind im Allgemeinen mild und reversibel. Die dosisbegrenzende Nebenwirkung ist die Myelosuppression.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Risiko für sekundäre Malignome**

Eine nicht kommerzielle Datenerfassung berichtet von sieben Patienten (1,3 % von 553 Patienten), die während einer Langzeittherapie mit oralem Treosulfan eine akute nicht-lymphatische Leukämie entwickelten. Das Risiko war abhängig von der kumulativen Treosulfan-Dosis.

Aus dem Spontanmeldesystem wurden zusätzlich Einzelfälle über das Auftreten eines Myeloms, einer myeloproliferativen Erkrankung oder myelodysplastischer Syndrome nach Treosulfan-Therapie berichtet.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Obwohl es keine Erfahrungen mit akuten Treosulfan-Überdosierungen gibt, könnten Übelkeit, Erbrechen und Gastritis auftreten. Längere oder exzessive therapeutische Dosierung kann zu Knochenmarkdepression führen, die gelegentlich irreversibel sein kann. Das Arzneimittel sollte dann abge-

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Infektionen (mykotisch, viral, bakteriell) Nicht bekannt Sepsis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich Therapie-assoziierte sekundäre Malignome (akute nicht-lymphatische Leukämie, Myelom, myeloproliferative Erkrankungen, Myelodysplastisches Syndrom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Myelosuppression (Neutropenie, Thrombopenie, Anämie) Sehr selten Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten Allergische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten M. Addison
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten Parästhesien
Herzerkrankungen	Sehr selten Kardiomyopathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten allergische Alveolitis, Pneumonie, Lungenfibrose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Emesis, Nausea Gelegentlich Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten Ikterus, erhöhte Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Alopezie, bronzefarbene Pigmentierung der Haut Sehr selten Erytheme, Urtikaria, Sklerodermie, Psoriasis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten hämorrhagische Zystitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten pseudo-grippale Beschwerden, schmerzhafte entzündliche Reaktionen des Gewebes (im Falle eines Extravasates)

setzt und eine Bluttransfusion sowie eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Es steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel (Alkylierende Mittel), ATC-Code: L 01 AB 02

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

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 zunächst 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe wird Treosulfan rasch im Körper verteilt.

Die Elimination folgt einer Kinetik 1. Ordnung mit einer Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von 88 min. Etwa 22 % der Substanz werden innerhalb von 24 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden, annähernd 90 % davon bereits innerhalb der ersten 6 Stunden nach Verabreichung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Akute Toxizität**

Die LD₅₀ bei Mäusen liegt bei 3 360 mg Treosulfan/kg KG per oral und > 2 500 mg Treosulfan/kg KG i.v.

Die LD₅₀ bei Ratten liegt bei 2 575 mg/kg KG per oral und 2 860 mg/kg KG i.p.

Subakute Toxizität

Bei subakuter Dosierung traten an Affen Schädigungen des blutbildenden Systems auf (56–111 mg/kg/Tag), bei höherer Dosie-

rung (222–445 mg/kg/Tag) darüber hinaus Durchfall, Appetitlosigkeit und ein deutlicher Gewichtsverlust.

Chronische Toxizität

Die Gabe von Treosulfan an Ratten über 7 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 Potential

Unter der Langzeittherapie bei oraler Treosulfan-Gabe wurde bei Patienten in 1,4 % der Fälle eine akute nicht-lymphatische Leukämie beobachtet.

Treosulfan besitzt wie auch andere Zytostatika mit alkylierenden Eigenschaften ein mutagenes Potential. Daher sollten Patienten im geschlechtsreifen Alter während der Behandlung mit Treosulfan kontrazeptive Maßnahmen einhalten.

Reproduktionstoxizität

Treosulfan wurde im Tierversuch nicht auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Bei der Untersuchung der chronischen Toxizität an Ratten wurden eine verzögerte Spermio-genese sowie fehlende Follikelbildung und Gelbkörperbildung festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.3 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Originalpackung

5 Jahre

Nach Ablauf des Verfallsdatums soll das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.

Rekonstituierte Lösung in der Original-Durchstechflasche

Ovastat ist kompatibel mit Wasser für Injektionszwecke, physiologischer Kochsalzlösung und 5%iger Glucoselösung. Die rekonstituierte Lösung ist bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 3 Tagen physikalisch-chemisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Benutzer für die Lagerdauer und -bedingungen während des Gebrauchs verantwortlich. Nicht im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C), da dies zur Ausfällung führen kann.

Infusionslösung nach Verdünnen

Weiterverdünnte Lösungen der rekonstituierten Lösung mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder mit 5%iger Glucoselösung sind bei Raumtemperatur in Glas, PVC-Beuteln und PE-Beuteln über einen Zeitraum von 3 Tagen physikalisch-chemisch stabil. Innerhalb

dieser Zeit nicht verwendete Lösungsmengen sind zu verwerfen. Mikrobiologische Gesichtspunkte sind zu berücksichtigen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ovastat 1000 mg

OP mit 1 Durchstechflasche

Ovastat 5000 mg

OP mit 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen für die Rekonstitution von Ovastat

1. Zur Vermeidung von Löslichkeitsproblemen erwärmen Sie ein kompatibles Lösungsmittel auf 25 °C bis 30 °C (nicht höher), beispielsweise in einem Wasserbad.
2. Lösen Sie das Treosulfan-Pulver vorsichtig durch Schütteln von der Innenseite der Durchstechflasche. Diese Maßnahme ist sehr wichtig, da Pulver, das an der Oberfläche anhaftet, zum Verklumpen führt. Wenn dies der Fall ist, muss die Durchstechflasche gründlich geschüttelt werden, damit sich die Verklumpung wieder auflöst.
3. Der Inhalt jeder Durchstechflasche Ovastat 1000 mg ist in 20 ml des vorgewärmten (maximal 30 °C) kompatiblen Lösungsmittels durch Schütteln zu rekonstituieren.
Der Inhalt jeder Durchstechflasche Ovastat 5000 mg ist in 100 ml des vorgewärmten (maximal 30 °C) kompatiblen Lösungsmittels durch Schütteln zu rekonstituieren.

Die rekonstituierte Lösung enthält 50 mg Treosulfan pro ml und ist eine klare farblose Lösung. Lösungen, die Anzeichen von Ausfällung zeigen, dürfen nicht verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tel.: + 49 (0)4103 8006-0
Fax: + 49 (0)4103 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1135.00.01
1135.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Januar 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt