

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ovastat® 250 mg, Hartkapsel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel Ovastat enthält 250 mg Treosulfan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Palliative Monotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Versagen platinhaltiger Standardtherapien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ovastat sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind.

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, wird Treosulfan folgendermaßen verabreicht: Täglich 400–600 mg Treosulfan/m² Körperoberfläche (= 12–18 mg Treosulfan/kg Körpergewicht) – unterteilt in 4 Einzeldosen – über 28 Tage. Eine Wiederholung ist nach 28-tägiger Therapiepause möglich.

Die Dosis sollte dem Blutbild angepasst werden, d. h. Leukozyten- und Thrombozytenzahl sind während der Therapie sorgfältig zu kontrollieren. Je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie kann sowohl eine Erhöhung als auch eine Reduzierung der Dosis erforderlich werden.

Bei zusätzlicher Radiotherapie ist die Treosulfan-Dosis zu vermindern.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollen *unzerkaut* mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Durch die gleichzeitige Aufnahme von Milch und Essen können Beschwerden des Magen-Darm-Traktes gemildert werden.

Dauer der Anwendung

Bis zum Verschwinden des Malignoms

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Schädigung des Knochenmarkes
- Leukozytenzahl unter 2 000/µl und/oder Thrombozytenzahl unter 100 000/µl
Erst wenn das Blutbild auf normale Werte zurückgekehrt ist, sollte eine Therapie mit Treosulfan begonnen werden.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression und Blutbildkontrollen
Die dosisbegrenzende Nebenwirkung von Treosulfan ist die Einschränkung der Knochenmarkfunktion, die sich nach Absetzen des Medikamentes 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 Kombination 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, während der Therapiezyklen vermehrt zu trinken.

Stomatitis

Die Patienten sollen die Kapseln im Ganzen schlucken und nicht zerkaugen, da dies die Entstehung einer Stomatitis begünstigt.

Lebendimpfungen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer Patientin trat bei gleichzeitiger Gabe von Treosulfan eine Wirkungsschwächung 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 (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Sehr selten (< 1/10 000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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 Pancytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten Allergische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten M. Addison
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten Parästhesien

Herzkrankungen	Sehr selten Kardiomyopathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten allergische Alveolitis, Pneumonie, Lungenfibrose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen Häufig abdominelle Beschwerden 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 Erythema, Urtikaria, Sklerodermie, Psoriasis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten hämorrhagische Zystitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten pseudo-grippale Beschwerden

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 abgesetzt 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 unter physiologischen Bedingungen nicht-enzymatisch über ein Monoepoxid zum Diepoxibutan umgebaut. Die gebildeten Epoxide reagieren mit nukleophilen Zentren der DNA und sind über sekundäre biologische Mechanismen für die antineoplastische Wirkung verantwortlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Ovastat gut resorbiert. Ca. 50–60% der Substanz werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die Elimination folgt einer Kinetik 1. Ordnung mit einer Halbwertszeit von 1,5–1,8 Stunden.

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 Dosierung (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 Spermienogenese 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 Spermienogenese sowie fehlende Follikelbildung und Gelbkörperbildung festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Originalpackung

5 Jahre

Das Arzneimittel sollte nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 50 Kapseln (1 × 50)

OP mit 100 Kapseln (1 × 100)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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)

1135.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

06. Januar 1981

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