

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Muphoran® 200mg/4ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Durchstechflasche enthält 208 mg Fotemustin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 gebrauchsfertige Lösung enthält 3,35 ml Ethanol (96% Vol.).

Die gebrauchsfertige Lösung entspricht einem Volumen von 4,16 ml (208 mg Fotemustin), d.h. 200 mg Fotemustin in 4 ml Lösungsmittel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hellgelbes Pulver und farbloses Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Hellgelbe, klare Lösung nach Auflösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Muphoran wird angewendet bei Erwachsenen.

Zur Mono- oder Polychemotherapie bei disseminiertem malignem Melanom, insbesondere bei gleichzeitiger Metastasierung im Gehirn.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

##### *Monotherapie:*

Die Behandlung wird mit einer i.v.-Infusion von 100mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Fotemustin pro Woche an drei aufeinanderfolgenden Wochen begonnen.

Nach einer 4 – 5-wöchigen Therapiepause wird zur Dauerbehandlung jeweils eine i.v.-Infusion der genannten Dosierung in 3-wöchigen Intervallen verabreicht.

##### *Polychemotherapie:*

Klinische Studien wurden vor allem mit gleichzeitiger Gabe von Dacarbazin durchgeführt. Details sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen, die die Firma auf Anfrage zur Verfügung stellt.

Die Therapie mit Muphoran soll frühestens 4 Wochen nach chemotherapeutischer Vorbehandlung bzw. 6 Wochen nach Vorbehandlung mit den Nitrosoharnstoffen begonnen werden. Es soll folgender hämatologischer Befund vorliegen:

Leukozyten > 2.000/ $\mu$ l

Thrombozyten > 100.000/ $\mu$ l

Die Muphoran-Dosis soll sich sowohl bei Mono- als auch bei Polychemotherapie immer nach dem aktuellen Blutbild richten. Ausgehend von der empfohlenen Anfangsdosis muss die weitere Dosierung von Muphoran deshalb nachfolgendem Schema angepasst werden:

Blutbild	Zellen pro $\mu\text{l}$	Dosis in Prozent bezogen auf die empfohlene Anfangsdosis
Leukozyten und/oder Thrombozyten	> 2.000  > 100.000	100 %
Leukozyten und/oder Thrombozyten	1.500 – 2.000  80.000 – 100.000	75 %
Leukozyten	1.000 – 1.500	50 %
Leukozyten und/oder Thrombozyten	< 1.000  < 80.000	Aufschub der Therapie

Die Therapie mit Muphoran ist eine Intervallbehandlung. Die Dauer der Intervalle zwischen den Infusionen ist vorgeschrieben, muss aber gegebenenfalls dem Blutbild angepasst werden. Die Anwendungsdauer ist abhängig vom Erfolg der Behandlung. Bei Nichtansprechen der Therapie und/oder zu starken Nebenwirkungen soll Muphoran abgesetzt werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Muphoran wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren auf Grund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Art der Anwendung:

Zur i.v. Anwendung (Infusion) nach Auflösung und Verdünnung.

#### *Anwendungshinweise:*

Muphoran stellt eine Parenteralzubereitung zur einmaligen Entnahme dar. Anweisungen zur Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung siehe Abschnitt 6.6. Die hergestellte gebrauchsfertige Infusionslösung soll sofort, längstens jedoch innerhalb von 4 Stunden verbraucht werden. Die Infusion erfolgt über 1 Stunde. Dabei ist auf einen strikten Lichtschutz der Infusionsflasche zu achten (z.B. durch Folienabdeckung). Eine kürzere Infusionsdauer führt zu einer schlechteren Verträglichkeit, insbesondere zu einer Intimareizung an der Einstichstelle, und soll daher vermieden werden. Eine verlängerte Infusionsdauer hat zu schlechteren Therapieergebnissen geführt.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitrosoharnstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Knochenmarksdepression (Thrombozyten < 100.000/ $\mu\text{l}$  und/oder Leukozyten < 2.000/ $\mu\text{l}$ ).
- Gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieber-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwangerschaft und Stillzeit, Frauen im gebärfähigen Alter, welche kein Kontrazeptivum anwenden.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Spezielle Warnhinweise

Die für den Umgang mit Zytostatika erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen sind streng zu beachten.

Jeglicher Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten und jede mögliche Absorption der rekonstituierten Lösung sind zu vermeiden. Das Tragen einer Maske und Handschuhen wird während der Vorbereitung der Lösung empfohlen. Im Falle von Spritzern ist reichlich mit Wasser zu spülen.

Die kontaminierten Materialien sollten unter sicheren Bedingungen entsorgt werden.

### Kinder und Jugendliche

Das Risiko/Nutzen-Verhältnis von Fotemustin wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht evaluiert. Muphoran wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

### Ältere Patienten (ab 60 Jahren)

Die Toxizität von Fotemustin wurde bei Patienten im Alter von über 60 und unter 60 Jahren verglichen. Das Auftreten von Thrombopenie (Grad 3), Leukopenie (Grad 3) und gastrointestinaler Toxizität (Grad 3) war signifikant höher bei Patienten über 60 Jahre.

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit Lebendimpfstoffen (ausgenommen Gelbfieber-Impfstoff, siehe Abschnitt 4.3), Phenytoin oder Fosphenytoin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung

Übelkeit und Erbrechen können durch die prophylaktische Gabe von Antiemetika reduziert werden. Eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenfunktion ist erforderlich.

Bei versehentlicher i.a. -Gabe sind schwere Gewebeschäden zu erwarten.

Fotemustin darf nur von Ärzten mit spezieller Erfahrung auf dem Gebiet der Chemotherapie angewendet werden.

Es wird empfohlen, das Produkt nicht an Patienten zu verabreichen, die eine Chemotherapie innerhalb der letzten 4 Wochen (oder 6 Wochen im Falle der vorherigen Behandlung mit einem Nitrosoharnstoff) erhalten haben.

Die Verabreichung von Fotemustin kann nur in Betracht gezogen werden, wenn die Thrombozytenzahl und / oder Granulozytenzahl ausreichend hoch ist, d.h. Werte von mind. 100.000 / mm<sup>3</sup> bzw. 2.000 / mm<sup>3</sup>.

Ein Blutbild sollte vor jeder neuen Therapie durchgeführt werden und die Dosis sollte an den hämatologischen Befund angepasst werden.

Die folgende Tabelle kann unterstützend herangezogen werden:

<b>Thrombozyten (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Granulozyten (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Prozent der zu verabreichenden Dosis</b>
> 100 000	> 2000	100 %
100 000 ≥ N > 80 000	2000 ≥ N > 1500	75 %
	1500 ≥ N > 1000	50 %
N ≤ 80 000	≤ 1000	Aufschub der Therapie

Eine Pause von 8 Wochen zwischen dem Beginn der Ersttherapie und dem Beginn der Dauerbehandlung wird empfohlen. Während der Dauertherapie wird ein 3-wöchiges Intervall zwischen zwei Zyklen empfohlen.

Eine Dauertherapie kann nur in Betracht gezogen werden, wenn die Thrombozytenzahl und / oder Granulozytenzahl ausreichend hoch ist, d.h. Werte von mind. 100.000 / mm<sup>3</sup> bzw. 2.000 / mm<sup>3</sup>.

Die Durchführung von Leberfunktionstests während und nach der Ersttherapie wird empfohlen.

Dieses Arzneimittel enthält 80% (v / v) Ethanol (Alkohol), d.h. 1,3 g Alkohol pro 100 mg Fotemustin, das entspricht 32 ml Bier, 13,3 ml Wein. Es besteht ein gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden und ist bei Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

Kontrazeptive Maßnahmen für männliche und weibliche Patienten im geschlechtsreifen Alter sind während der Behandlung mit Fotemustin und bis zu 6 Monate danach angezeigt.

Bevor Sie die Infusion mit Muphoran beginnen, versichern Sie sich, dass der i.v. Zugang am Patienten korrekt gelegt ist, um einen Austritt der Infusionslösung ins Gewebe zu vermeiden. Im Falle einer Extravasation stoppen Sie die Infusion, saugen Sie die extravasierter Menge so gut als möglich ab und stellen Sie den Arm in erhöhter Position ruhig.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei einer Kombination mit anderen Zytostatika oder bei Strahlentherapie kann die myelosuppressive Wirkung von Fotemustin verstärkt werden.

##### \*Typische Wechselwirkungen für Zytostatika

Gerinnungshemmende Behandlungen werden bei neoplastischen Erkrankung wegen des erhöhten Thrombose-Risikos häufig eingesetzt. Wenn die Entscheidung getroffen wird, den Patienten mit oralen Antikoagulanzen zu behandeln, sollte die INR (International Normalized Ratio) häufiger untersucht werden auf Grund erheblicher Unterschiede in der Blutgerinnung im Verlauf dieser Krankheiten. Erschwerend kommt das Risiko einer bestehenden Interaktion zwischen oralen Antikoagulanzen und antineoplastischer Chemotherapie hinzu.

a) *Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3):*

- Gelbfieber-Impfstoff

Risiko einer tödlich, systemisch verlaufenden Impfstoff-induzierten Erkrankung.

b) *Nicht empfohlene Kombinationen (siehe Abschnitt 4.4):*

- Phenytoin (und durch Extrapolation, Fosphenytoin)

Gefahr von Krampfanfällen, da die gastrointestinale Absorption von Phenytoin durch Fotemustin vermindert wird, sowie Risiko einer verstärkten Toxizität oder verminderten Wirksamkeit von Fotemustin aufgrund einer durch Phenytoin oder Fosphenytoin bedingten erhöhten Metabolisierung in der Leber.

- Attenuierte Lebendimpfstoffe (ausgenommen Gelbfieber)

Risiko einer systemisch verlaufenden Impfstoff-induzierten Erkrankung, die tödlich sein kann. Dieses Risiko ist erhöht bei Patienten, die bereits auf Grund der bestehenden Begleiterkrankung immunsupprimiert sind. Soweit verfügbar, können inaktivierte Impfstoffe verwendet werden. (Poliomyelitis).

c) *Kombinationen, die eine sorgfältige Prüfung erfordern:*

- Immunsuppressiva

Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation.

##### \*Interaktionen spezifisch für Fotemustin

*Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern:*

- Dacarbazin

Mit hohen Dosen von Dacarbazin: Risiko der pulmonalen Toxizität (akute respiratorische Insuffizienz bei Erwachsenen).

Verwenden Sie diese Produkte nicht gleichzeitig. Lassen Sie stattdessen ein Intervall von einer Woche zwischen der letzten Verabreichung von Fotemustin und dem ersten Tag der Therapie mit Dacarbazin (siehe Abschnitt 4.2).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### *Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen*

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Fotemustin und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männern sollte geraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Männer müssen während der Behandlung mit Fotemustin und bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 5.3).

### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fotemustin bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Muphoran ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt ob Fotemustin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Muphoran ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Fertilität*

Wiederholte Dosistoxizitätsstudien mit Fotemustin an Tieren haben gezeigt, dass die Fruchtbarkeit männlicher Tiere beeinträchtigt wird (siehe Abschnitt 5.3).

Patienten mit Kinderwunsch sollte geraten werden, vor Beginn der Fotemustin-Behandlung eine Reproduktionsberatung in Anspruch zu nehmen und entweder die Eizelle oder das Sperma kryokonservieren zu lassen.

## 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. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. (siehe Abschnitt 4.8).

Muphoran kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden kann. Dies gilt in verstärktem Maß im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

### *a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

In klinischen Studien waren die meisten unerwünschten Nebenwirkungen hämatologisch und können alle 3 Blutzell-Linien beeinflussen. Diese Toxizität ist verzögert und charakterisiert durch Anämie (14%) und auch Thrombopenie (40.3%) und Leukopenie (46.3%) mit Tiefpunkten (Nadir) nach 4 bis 5 Wochen bzw. 5 bis 6 Wochen nach der ersten Dosierung bei der Erstbehandlung. Panzytopenie ist möglich.

Es ist möglich, dass eine hämatologische Toxizität im Falle vorhergegangener Chemotherapien und/oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln, welche dazu neigen hämatopoetische Toxizität hervorzurufen, zusätzlich verstärkt wird.

Bei älteren Patienten könnte eine erhöhte hämatologische- und gastrointestinale Toxizität beobachtet werden.

### *b) Nebenwirkungen nach Häufigkeitsgruppe*

Folgende Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Fotemustin beobachtet und sind nach folgenden Häufigkeiten unten aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie
		Leukopenie (Grad 3-4*), Anämie (Grad 3-4*)
	Häufig	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Infektionen und Sepsis (aufgrund von Knochenmarksdepression)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	vorübergehende, neurologische Störungen ohne Folgeerscheinungen (Bewusstseinsstörungen, Parästhesie, Ageusie)
	Selten	Hyperästhesie
		Geschmacksstörung Orientierungslosigkeit
Herzerkrankungen	Selten	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Selten	orthostatische Hypotonie
		arterielle Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
		Erbrechen innerhalb von 2 Stunden nach Injektion
	Häufig	Diarrhoe Abdominalschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	mäßige, vorübergehende und reversible Erhöhung der Transaminasen, der alkalischen Phosphatasen und des Bilirubins.
	Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Juckreiz
		Hitzegefühl
		Erythem
	Selten	Alopezie
Ödeme		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Vorübergehender Anstieg des Harnstoffes
	Selten	Azotämie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieberhafte Episode
		Phlebitis (Schwellung, Schmerzen, Rötung der Vene) an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Pigmentation der Haut an der Injektionsstelle
	Selten	Asthenie

\* Quelle: CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events):

Grade 1: Mild; Grade 2: Moderate; Grade 3: Severe; Grade 4: Life-threatening or disabling; Grade 5: Death related

### c) Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bei einer Kombination mit Dacarbazin wurde in seltenen Fällen Lungentoxizität (akute respiratorische Insuffizienz bei Erwachsenen (ARDS)) beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Lungentoxizität (interstitielle Pneumopathie) wurde mit Fotemustin ebenfalls berichtet.

#### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

Antineoplastische Arzneimittel und insbesondere Alkylierungsmittel sind mit einem potenziellen Risiko für ein myelodysplastisches Syndrom und akuter myeloischer Leukämie verbunden. Bei hohen Dosen von Fotemustin, in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln, mit oder ohne Radiotherapie, wurden nur seltene Fälle 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Die Myelosuppression steht im Vordergrund einer Überdosierung mit Muphoran. Mittel zum Schutz des Knochenmarks, wie z.B. knochenmarkstimulierende Faktoren wurden bisher bei Fotemustin-induzierter Myelotoxizität nicht untersucht. Eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes ist in jedem Fall erforderlich.

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Alkylierende Mittel, Nitrosoharnstoffe, ATC-Code: L01AD05

Fotemustin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Nitrosoharnstoffe mit alkylierender und carbamoylierender Wirkung. Experimentell besitzt Fotemustin ein breites antitumorales

Wirkungsspektrum. Aufgrund seiner hohen Lipophilie überwindet Fotemustin schnell die Blut-Hirn-Schranke und ermöglicht so die Behandlung von Hirnmetastasen.

In Studien der klinischen Phase-II führte Fotemustin an 280 Patienten mit malignem Melanom zu einer mittleren Response-Rate von 24 % (17 – 47 %), davon waren 3 % komplette Responder. Die Response-Rate bei Patienten mit Hirnmetastasen betrug 23 %, die Reponse-Dauer 7 – 80 Wochen (im Mittel 22 Wochen). Wie auch andere Nitrosoharnstoffe ist Fotemustin hämatotoxisch, teratogen, mutagen und kanzerogen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach i.v. Infusion ist die Eliminationskinetik von Fotemustin im Plasma mono- oder biexponentiell mit kurzer terminaler Halbwertszeit ( $\beta$ -Phase 1 – 2 Stunden). Fotemustin wird praktisch komplett metabolisiert und fast ausschließlich über die Niere eliminiert.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Fotemustin ist sowohl mutagen (Salmonella typhimurium, E. coli reverse mutation tests) als auch clastogen (mouse micronucleus test, in vitro human lymphocyte assay). Fotemustin hat eine signifikant transformierende Wirkung in Zelltransformationsstudien (Syrian hamster embryo cells, BALB/3T3 cells). Fotemustin war positiv bei Kurzzeit-Kanzerogenitätstest der Haut an der Maus (subcutaneous gland tests and epidermal hyperplasia tests in the mouse).

Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Fotemustin durchgeführt. Verwandte Nitroharnstoffe waren in Tierstudien teratogen und embryotoxisch. Toxizitätsstudien von Fotemustin mit wiederholter Dosis bei Ratte und Hund haben die Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit beim männlichen Tier gezeigt (Azoospermie, testikuläre Atrophie bei Ratten).

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

1 Lösungsmittelampulle enthält

Ethanol (96% Vol.) und Wasser für Injektionszwecke

## **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**

2 Jahre.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (bei 2°C bis 8°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die fertig zubereitete Lösung innerhalb von 4 Stunden bei Raumtemperatur, vor Licht geschützt, verbrauchen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 Durchstechflasche zu 10 ml aus Braunglas (Typ I) mit Chlorobutyl-Gummistopfen mit 208 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung + 1 Lösungsmittelampulle zu 5 ml aus farblosem Glas (Typ I) mit 4 ml Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Beachten Sie, dass Zytostatika als überwachungsbedürftige Sonderabfälle aus dem medizinischen Bereich einer gesonderten Entsorgung bedürfen (ÖNORM S 2101 sowie S 2104).

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung wird zunächst die Trockensubstanz in der Durchstechflasche mit 4 ml des Lösungsmittels aus der Ampulle aufgelöst. Um die Löslichkeit von Fotemustin im Lösungsmittel zu verbessern, wird empfohlen, die Injektionsflasche und Ampulle auf Raumtemperatur zu erwärmen. In 1 ml dieser hergestellten Lösung sind 50 mg Fotemustin enthalten. Die berechnete Dosis wird entnommen und in 500 ml 5%-iger Glucoselösung verdünnt. (Anwendungshinweise siehe Abschnitt 4.2)

Jeglicher Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten und eine etwaige Absorption der rekonstituierten Lösung sind zu vermeiden. Das Tragen einer Maske und Handschuhen wird während der Vorbereitung der Lösung empfohlen. Im Falle von Spritzern reichlich mit Wasser spülen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Servier Austria GmbH  
Mariahilfer Straße 20  
1070 Wien  
Tel.: 01/524 39 99  
Fax.: 01/524 39 99 9  
office-austria@servier.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 1-20502

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.06.1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.03.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

08/2022

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept – und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten