

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MUSTOPHORAN, 208 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 208 mg fotemustyny (*Fotemustinum*).

Po rozpuszczeniu proszku sporządzony roztwór ma objętość 4,16 ml (200 mg fotemustyny w 4 ml roztworu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: alkohol etylowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozsiany czerniak złośliwy z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Pierwotne, złośliwe guzy mózgu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy zachować przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego
Roztwór do wlewu należy przygotować bezpośrednio przed podaniem. Rozpuścić fotemustynę zawartą w fiolce w 4 ml rozpuszczalnika (jałowego roztworu alkoholu), następnie po obliczeniu dawki dla danego pacjenta, roztwór należy rozcieńczyć w minimum 250 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych, podawać w 1 godzinnym wlewie dożylnym.

Nie rozpuszczać w 0,9% roztworze chlorku sodu (NaCl).

Tak przygotowany roztwór do wlewu dożylnego należy chronić przed światłem.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem - patrz punkt 6.6.

Dawkowanie

Monochemioterapia

Leczenie początkowe: 3 kolejne dawki z przerwami tygodniowymi, po czym należy zachować przerwę trwającą 4 do 5 tygodni.

Leczenia podtrzymujące: 1 dawka co 3 tygodnie.

Zazwyczaj stosuje się dawkę 100 mg/m² pc.

Chemioterapia wielolekowa: 2 kolejne dawki (100 mg/m² pc.) z przerwami tygodniowymi.

Po 4-5 tygodniach kontynuacja leczenia wg schematu obowiązującego dla monoterapii.

Leczenie skojarzone z dakarbazyną

Podczas jednoczesnego stosowania fotemustyny z dużymi dawkami dakarbazyny tego samego dnia, obserwowano rzadkie przypadki toksycznego działania na płuca (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Należy unikać jednoczesnego podania tych dwóch środków (patrz punkt 4.5). Leki te należy kojarzyć według następującego zalecanego schematu:

Początkowe leczenie:

- fotemustyna 100 mg/m² pc./dobę w dniu 1. i 8.;
- dakarbazyna 250 mg/m² pc./dobę w dniach 15., 16., 17. i 18.

- okres pięciodniowej przerwy, następnie:

Leczenie podtrzymujące: co 3 tygodnie:

- fotemustyna 100 mg/m² pc./dobę w dniu 1.;
- dakarbazyna 250 mg/m² pc./dobę w dniach 2., 3., 4. i 5.

4.3 Przeciwwskazania

Ciąża i karmienie piersią.

Nadwrażliwość na fotemustynę lub na pochodne nitrozomocznika, lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenie czynności szpiku.

Stosowanie w skojarzeniu ze szczepionką przeciw żółtej gorączce (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Należy unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi oraz jakiegokolwiek absorpcji roztworu leku.

Zaleca się noszenie maski i rękawiczek ochronnych podczas przygotowywania roztworu.

W przypadku bezpośredniego kontaktu z roztworem należy daną powierzchnię obficie spłukać bieżącą wodą. Zanieczyszczone materiały powinny być szczelnie zapakowane, a następnie spalone w specjalnie przeznaczonym do tego celu miejscu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się fotemustyny do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ w tej populacji nie oceniono stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci w podeszłym wieku

Toksyczne działanie fotemustyny porównano u pacjentów w wieku poniżej i powyżej 60 lat.

U pacjentów w wieku powyżej 60 lat znacząco częściej występowały trombocytopenia (3. stopnia), leukopenia (3. stopnia) oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy (patrz punkt 4.8).

Stosowania tego produktu leczniczego nie zaleca się w skojarzeniu z żywymi atenuowanymi szczepionkami, fenytoiną lub fosfenytoiną (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się nie podawać fotemustyny chorym otrzymującym inne chemioterapeutyki w ciągu poprzedzających 4 tygodni (lub 6 tygodni w przypadku stosowania pochodnych nitrozomocznika).

Fotemustynę można stosować jedynie wtedy, gdy liczba płytek krwi wynosi przynajmniej 100 000/mm³ oraz (lub) liczba granulocytów wynosi przynajmniej 2 000/mm³. Przed każdym nowym podaniem należy przeprowadzać badania morfologiczne krwi i w razie konieczności odpowiednio modyfikować dawkę w zależności od uzyskanych wyników hematologicznych.

Można posłużyć się następującą tabelą.

Liczba płytek krwi/mm ³	Liczba granulocytów/mm ³	Procent dawki, jaką należy podać
> 100 000	> 2 000	100%
100 000 ≥N>80 000	2 000≥N>1 500	75%
	1 500≥N>1 000	50%
N≤80 000	≤1 000	Odroczenie leczenia

Należy zachować 8-tygodniowy odstęp pomiędzy rozpoczęciem leczenia początkowego a wprowadzeniem leczenia podtrzymującego. Pomiedzy dwoma cyklami leczenia podtrzymującego należy zachować 3-tygodniowy odstęp czasowy.

Leczenie podtrzymujące można rozpatrywać tylko wtedy, kiedy liczba płytek krwi i (lub) granulocytów jest odpowiednia i wynosi minimalnie 100 000 płytek krwi/mm³ oraz 2 000 granulocytów/mm³.

Zaleca się kontrolę czynności wątroby w czasie i po rozpoczęciu leczenia początkowego.

Ten produkt leczniczy zawiera 80% (v/v) roztwór alkoholu etylowego, tj. 1,3 g alkoholu na 100 mg fotemustyny, co jest równoważne 32 ml piwa lub 13,3 ml wina. Ta ilość może być szkodliwa dla pacjentów z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu lekarz powinien wziąć pod uwagę u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, takich jak osoby z chorobą wątroby lub padaczką.

Przed rozpoczęciem wlewu z fotemustyną, należy sprawdzić, czy w ciele pacjenta został prawidłowo umieszczony dożylny cewnik, aby uniknąć wynaczynienia. W przypadku wynaczynienia należy przerwać wlew, aspirować wynaczyniony roztwór najszybciej jak to możliwe oraz unieruchomioną kończynę należy unieść i utrzymywać w tej pozycji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

- **Interakcje powszechne dla leków cytotoksycznych**

Terapie przeciwzakrzepowe są powszechnie stosowane w chorobie nowotworowej ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy.

Jeśli zdecydowano o leczeniu pacjenta doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, podczas kursu leczenia tych chorób należy częściej sprawdzać wartość INR z powodu znaczącej różnorodności tworzenia się zakrzepów, co jest powikłane ryzykiem interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i lekami przeciwnowotworowymi.

Skojarzenia leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

- Szczepionka przeciw żółtej gorączce: ryzyko nasilonej choroby poszczepiennej kończącej się zgonem.

Niezalecane skojarzenia leków (patrz punkt 4.4)

- Fenytoina (oraz, przez ekstrapolację, fosfenytoina)

Ryzyko napadów drgawkowych spowodowane przez zmniejszenie absorpcji fenytoiny z układu pokarmowego przez lek cytotoksyczny albo ryzyko zwiększonej toksyczności lub utraty skuteczności leku cytotoksycznego w wyniku zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę lub fosfenytoinę.

- Żywe atenuowane szczepionki (oprócz szczepionki przeciw żółtej gorączce)

Ryzyko nasilonej choroby poszczepiennej, mogącej zakończyć się zgonem.

Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów, którzy już mają zmniejszoną odporność z powodu istniejącej choroby. Należy stosować nieaktywną szczepionkę, gdy taka istnieje (zapalenie istoty szarej rdzenia).

Skojarzenia leków, które należy rozważyć

- Leki immunosupresyjne.

Nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

- **Interakcje specyficzne dla fotemustyny**

Skojarzenia leków wymagające ostrożności podczas stosowania:

- Dakarbazyna

Duże dawki dakarbazyny: ryzyko toksycznego działania na płuca (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych).

Nie należy stosować tych produktów jednocześnie. Należy zachować przerwę wynoszącą jeden tydzień między ostatnim podaniem fotemustyny i pierwszym dniem kursu leczenia dakarbazyną (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania fotemustyny u kobiet w ciąży lub dane te są ograniczone.

Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego działania na rozród (patrz punkt 5.3). Fotemustyna jest przeciwwskazana podczas ciąży (patrz punkt 4.3) oraz należy unikać jej stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, nie stosujących antykoncepcji (patrz punkt 5.3).

U kobiet w wieku rozrodczym fotemustyna powinna być stosowana razem ze skuteczną antykoncepcją. Pacjentom mężczyznom należy zalecić odpowiednie środki antykoncepcyjne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fotemustyna lub metabolity są wydzielane do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Fotemustyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania toksyczności na zwierzętach po podaniu wielokrotnym fotemustyny wykazały, że ma ona wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fotemustyna nie zaburza sprawności psychomotorycznej. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże nie zaleca się prowadzenia pojazdów bezpośrednio po podaniu fotemustyny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych główne działania niepożądane dotyczą układu krwiotwórczego i mogą wpływać na 3 elementy tego układu. To toksyczne działanie jest opóźnione i charakteryzuje się: niedokrwistością (14%), trombocytopenią (40,3%) i leukopenią (46,3%) z największymi spadkami (nadir) występującymi po 4 do 5 tygodni i 5 do 6 tygodni po podaniu pierwszej dawki w leczeniu początkowym. Może wystąpić pancytopenia.

Toksyczne działanie na krew może być wyraźniejsze w przypadku wcześniejszej chemioterapii i (lub) skojarzonego stosowania innych leków prawdopodobnie wywołujących toksyczne działanie na układ krwiotwórczy.

U osób w podeszłym wieku może być obserwowane zwiększone toksyczne działanie na krew i na układ pokarmowy (patrz punkt 4.4).

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli

Podczas leczenia fotemustyną obserwowano następujące działania niepożądane, pogrupowane według poniższej częstości występowania: bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1 000, <1/100), rzadko (>1/10 000, <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Trombocytopenia
		Leukopenia (3.-4. stopnia)
		Niedokrwistość (3.-4. stopnia)
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Przemijające zaburzenia neurologiczne bez następstw (zaburzenia świadomości, parestezje, brak smaku)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
		Wymioty w ciągu 2 godzin po wstrzyknięciu
	Często	Biegunka
		Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Umiarkowane, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz
		Umiarkowane, przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
		Umiarkowane, przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny
	Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Przemijające zwiększenie stężenia mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Epizod gorączki
		Zapalenie żyły (obrzęk, ból, zaczerwienienie żyły) w miejscu wstrzyknięcia w przypadku wynaczynienia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Podczas leczenia skojarzonego z dakarbazyną (patrz punkt 4.5) obserwowano rzadkie przypadki toksycznego działania na płuca (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Po podaniu fotemustyny zgłaszano także toksyczne działanie na płuca (śródmiażdżowa choroba płuc).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Stosowanie środków przeciwnowotworowych, a szczególnie środków alkilujących, było związane z potencjalnym ryzykiem zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Po dużych, skumulowanych dawkach donoszono o rzadkich przypadkach dotyczących fotemustyny, stosowanej w skojarzeniu, lub nie, z innymi chemioterapiami, z radioterapią lub bez radioterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel: + 48 22 49 21 301
Fax: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Należy zwiększyć kontrolę układu krwiotwórczego. Odtrutka nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki przeciwnowotworowe, alkilujące, pochodne nitrozomocznika.
Kod ATC: L01AD05.

Fotemustyna jest cytostatycznym, antymitotycznym, przeciwnowotworowym lekiem z grupą nitrozomocznikową, o właściwościach alkilujących i powodującym karbamoilowanie. Posiada szeroki zakres działania przeciwnowotworowego. W strukturze chemicznej fotemustyny wyróżnia się bioizoster alaniny (kwas amino-1-etylofosforowy), który umożliwia przenikanie przez barierę krew-mózg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U ludzi po podaniu we wlewie dożylnym występuje jedno- lub dwustopniowa eliminacja. W małym stopniu (25-30%) fotemustyna wiąże się z białkami osocza. Charakteryzuje się krótkim okresem biologicznego półtrwania. Fotemustyna jest prawie całkowicie metabolizowana i przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Fotemustyna powoduje atrofię siatkówki u szczurów i odwarstwienie siatkówki u małp, przy stężeniu w osoczu krwi podobnym do takiego, jakie obserwuje się po podaniu wlewu dożylnego ludziom w dawkach terapeutycznych. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane.

Fotemustyna wykazuje właściwości mutagenne (*Salmonella typhimurium*, *E. coli* - oznaczanie mutacji wstecznej) i klastogenne (test mikrojądrowy u myszy, próba hodowli limfocytów ludzkich *in vitro*). Fotemustyna wykazywała znamienne działanie transformujące w badaniach transformacji komórkowej (komórki embrionalne chomika syryjskiego, BALB/3T3).

Ze względu na właściwości fotemustyny nie przeprowadzono badań nad reprodukcją. Należy jednak pamiętać, że leki z grupy pochodnych nitrozomocznika wykazywały w badaniach na zwierzętach działanie teratogenne i embriotoksyczne.

Należy unikać stosowania fotemustyny u kobiet w ciąży (zwłaszcza w pierwszym trymestrze, patrz punkt 4.3), a także w wieku rozrodczym, kiedy to tylko możliwe. W indywidualnych przypadkach potencjalne ryzyko dla płodu musi być zrównoważone przez wyjątkową korzyść dla matki.

Fotemustyna wpływa na płodność samców psów, u których całkowita azoospermia była obserwowana po dawkach $\geq 3,5$ mg/kg mc. (około 70 mg/m²pc.), po podaniu dożylnym, w badaniu trwającym jeden rok.

Atrofia jąder była obserwowana u szczurów, które otrzymywały dawki $\geq 2,5$ mg/kg mc. przez 4 tygodnie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rozpuszczalnik w ampułce:

Alkohol etylowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie rozpuszczać w 0,9% roztworze chlorku sodu (NaCl).

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po odtworzeniu produkt leczniczy musi być użyty w ciągu 4 godzin po sporządzeniu, jeśli jest utrzymywany w temperaturze do 25°C oraz chroniony od światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Chronić od światła.

Po otwarciu przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna fiolka o pojemności 10 ml, z brązowego szkła, zawierająca 208 mg proszku oraz ampułka o pojemności 5 ml, z bezbarwnego szkła, zawierająca 4 ml rozpuszczalnika, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zaleca się noszenie maski i rękawiczek podczas przygotowywania roztworu do wlewu (patrz punkt 4.4).

Roztwór należy przygotować bezpośrednio przed podaniem. Rozpuścić zawartość fiolki w 4 ml jałowego roztworu alkoholu z ampułki (mieszać co najmniej przez 2 minuty do całkowitego rozpuszczenia proszku). Następnie po obliczeniu odpowiedniej dawki, rozcieńczyć roztwór w co najmniej 250 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych. Używać tylko 5% roztworów glukozy do wlewów dożylnych. Przygotowany roztwór należy chronić przed światłem.

Postępowanie w przypadku wynaczynienia:

przerwać wlew, aspirować wynaczyniony roztwór najszybciej jak to możliwe oraz unieruchomioną kończynę unieść i utrzymywać w tej pozycji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4801

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 marca 2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 maja 2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**