

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MUSTOPHORAN 208 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conține fotemustină 208 mg.

O fiolă conține etanol 96% v/v 3,5 ml și apă pentru preparate injectabile până la 4 ml.

Soluția reconstituită reprezintă un volum de 4,16 ml, adică 200 mg de fotemustină în 4 ml soluție.
Excipient cu efect cunoscut: etanol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

Pulbere de culoare galben deschis și soluție limpede, incoloră

Solventul este o soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

- Melanom malign cu metastaze cerebrale.
- Tumori cerebrale maligne primare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Monochimioterapie:

Tratament de inducție: trei administrări consecutive la intervale de o săptămână, urmate de o perioadă de pauză de 4 - 5 săptămâni;

Tratament de întreținere: o administrare la interval de 3 săptămâni.

Doza uzuală este de 100 mg/m².

Chimioterapie combinată:

Tratament de inducție: două administrări consecutive, la interval de o săptămână, urmate de o perioadă de pauză de 4-5 săptămâni.

Tratament de întreținere: o administrare la interval de 3 săptămâni.

Doza uzuală este de 100 mg/m².

În combinație cu dacarbazina:

Administrarea simultană a acestor două medicamente trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Asocierea fotemustinei cu dacarbazina se va face după următoarea schemă terapeutică recomandată:

Tratament de inducție:

- fotemustină 100 mg/m²/zi în zilele 1 și 8,
- dacarbazină 250 mg/m²/zi în zilele 15, 16, 17 și 18.

O perioadă de pauză de 5 săptămâni, apoi:

Tratament de întreținere, administrat la interval de 3 săptămâni:

- fotemustină 100 mg/m²/zi în ziua 1,
- dacarbazină 250 mg/m²/zi în zilele 2, 3, 4 și 5.

Copii și adolescenți:

Fotemustina nu este recomandată pentru utilizarea la copii și adolescenți deoarece raportul beneficiu/risc nu a fost stabilit pentru această populație.

Mod de administrare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului:

Soluția perfuzabilă trebuie reconstituită imediat înainte de administrare. În flaconul cu pulbere se adaugă 4 ml solvent. După calcularea dozei care trebuie administrată, soluția se diluează în soluție de glucoză 5% pentru administrare în perfuzie intravenoasă.

Soluția astfel preparată trebuie protejată de lumină și administrată prin perfuzie intravenoasă în decurs de o oră.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fotemustină sau la nitrozouree sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină și alăptare.

În combinație cu:

- vaccinul împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5);
- fenitoină administrată ca tratament profilactic (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Trebuie evitat orice contact cu pielea, mucoasele și orice absorbție a soluției reconstituite.

Se recomandă să se poarte mască și mănuși de protecție în timpul preparării soluției perfuzabile.

În cazul contaminării cu soluție, suprafața respectivă se clătește abundant cu apă.

Materialul contaminat trebuie înlăturat în condiții de securitate: etichetat după utilizare, apoi incinerat.

Copii și adolescenți:

Fotemustina nu este recomandată pentru utilizarea la copii și adolescenți deoarece raportul beneficiu/risc nu a fost stabilit pentru această populație.

Vârstnici:

Toxicitatea fotemustinei a fost comparată la pacienți cu vârsta sub și peste 60 de ani: trombopenia (gradul III), leucopenia (gradul III) și toxicitatea gastro-intestinală (gradul III) au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu vârsta peste 60 de ani.

Nu este recomandată utilizarea acestui medicament în combinație cu vaccinuri vii atenuate sau fosfenitoină (vezi pct. 4.5).

Precauții pentru utilizare

Se recomandă să nu se administreze medicamentul pacienților care au efectuat chimioterapie în ultimele 4 săptămâni (sau 6 săptămâni în caz de tratament anterior cu o nitrozouree).

Se poate avea în vedere administrarea fotemustinei numai dacă numărul trombocitelor și/sau al granulocitelor este acceptabil, cu valori minime de $100000/\text{mm}^3$, respectiv de $2000/\text{mm}^3$.

Hemoleucograma trebuie evaluată înaintea fiecărei noi administrări, iar dozele trebuie ajustate în funcție de statusul hematologic. Tabelul următor trebuie folosit drept ghid.

Trombocite ($/\text{mm}^3$)	Granulocite ($/\text{mm}^3$)	Procentul din doza uzuală care va fi administrat
$> 100\,000$	> 2000	100%
$100\,000 \geq N > 80\,000$	$1500 < N \leq 2000$	75%
	$1000 < N \leq 1500$	50%
$N \leq 80\,000$	≤ 1000	Amânarea tratamentului

Se recomandă respectarea unui interval de 8 săptămâni între începutul tratamentului de inducție și începutul tratamentului de întreținere. Se recomandă respectarea unui interval de 3 săptămâni între 2 cicluri de tratament de întreținere.

Tratamentul de întreținere poate fi luat în considerare când numărul de trombocite și/sau granulocite este acceptabil, cu valori minime de $100000/\text{mm}^3$, respectiv de $2000/\text{mm}^3$.

Se recomandă efectuarea testelor hepatice în timpul și după tratamentul de inducție.

Acest medicament conține etanol 80% (v/v), adică 1,3 g de alcool la 100 mg de fotemustină, echivalent cu 32 ml bere sau 13,3 ml vin. Această cantitate poate fi dăunătoare pacienților care suferă de alcoolism. Trebuie luată în considerare la pacienții care aparțin unor grupe cu risc mare, cum sunt pacienții cu afectare hepatică sau epilepsie.

Înainte de începerea administrării soluției perfuzabile de fotemustină, verificați dacă perfuzorul a fost aplicat corect pacientului, pentru a evita extravazarea. În caz de extravazare, se oprește perfuzarea, se aspiră volumul extravazat pe o zonă cât mai mare și se imobilizează membrul în poziție ridicată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile.

Interacțiuni comune tuturor citotoxiceilor

Tratamentele anticoagulante sunt utilizate frecvent în afecțiunile neoplazice, datorită riscului crescut de tromboză. Dacă se ia decizia de a trata pacientul cu anticoagulante orale, INR (raportul de normalizare internațională) trebuie verificat mai frecvent datorită variației considerabile a coagulării sângelui în aceste afecțiuni, complicată și de existența riscului de interacțiune între anticoagulantele orale și chimioterapia antineoplazică.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Vaccinul împotriva febrei galbene; risc de afectare sistemică fatală indusă de vaccin.

Asocieri nerecomandate (vezi pct. 4.4)

Fenitoina (și, prin extrapolare, fosfenitoina)

Risc de producere a convulsiilor datorită diminuării absorbției gastro-intestinale a fenitoină de către citostatic sau risc de creștere a toxicității sau pierdere a eficacității citostaticului datorită creșterii metabolizării sale hepatice de către fenitoină sau fosfenitoină.

Vaccinuri vii atenuate (cu excepția vaccinului împotriva febrei galbene)

Risc de afectare sistemică indusă de vaccin, care poate fi fatală.

Riscul crește la pacienții care sunt deja imunosupresați datorită unei maladii subiacente.

A se folosi un vaccin inactiv, când un astfel de vaccin există (poliomielită).

Asocieri care trebuie luate în considerare:

Imunosupresive

Imunodepresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Interacțiuni specifice pentru fotemustină

Asocieri care necesită precauții pentru utilizare:

Dacarbazină

Risc de toxicitate pulmonară (sindrom de detresă respiratorie a adultului, SDRA) cu doze crescute de dacarbazină.

Nu administrați aceste medicamente simultan. Lăsați un interval de o săptămână între ultima administrare a fotemustinei și prima zi de tratament cu dacarbazină (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei:

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament.

Bărbații trebuie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și trebuie să utilizeze o contracepție eficientă în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament (vezi pct. 5.3).

Sarcină:

Datele provenite din utilizarea Mustophoran la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente în privința toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Mustophoran este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptare:

Nu se cunoaște dacă fotemustina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Mustophoran este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitate:

Studiile la animale privind toxicitatea cu doze repetate de fotemustină au evidențiat că fertilitatea este afectată la sexul masculin (vezi pct. 5.3).

Pacienții care doresc să conceapă un copil trebuie sfătuiți să solicite consiliere privind reproducerea și crio-conservarea fie a ovulului, fie a spermăi înainte de a începe tratamentul cu fotemustină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, nu se recomandă conducerea vehiculelor imediat după administrarea fotemustinei.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță:

În timpul studiilor clinice, principalele reacții adverse sunt de natură hematologică și pot afecta cele 3 tipuri de elemente figurate. Această toxicitate este întârziată și caracterizată prin anemie (14%), trombocitopenie (40,3%) și leucopenie (46,3%), limita inferioară survenind la 4-5 săptămâni, respectiv 5-6 săptămâni după prima doză a tratamentului de inducție. Poate apărea pancitopenie.

Toxicitatea hematologică poate fi accentuată în caz de chimioterapie anterioară și/sau în asociere cu alte medicamente care pot induce toxicitate hematopoietică.

La vârstnici poate fi observată toxicitate hematologică și gastro-intestinală crescută.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu fotemustină și clasificate după frecvență, astfel:

Foarte frecvente (>1/10); frecvente (>1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100); rare (>1/10000 și <1/1000); foarte rare (<1/10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie
		Leucopenie (gradul 3-4)
		Anemie (gradul 3-4)
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Tulburări neurologice tranzitorii, fără sechele (tulburări ale stării de conștiență, parestezii, ageuzie)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
		Vărsături, în decurs de 2 ore de la administrare
	Frecvente	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșteri moderate, tranzitorii și reversibile ale transaminazelor
		Creșteri moderate, tranzitorii și reversibile ale fosfatazei alcaline
		Creșteri moderate, tranzitorii și reversibile ale bilirubinei
	Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Prurit
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Creșteri tranzitorii ale ureei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Episoade febrile
		Flebită (umflături, durere, înroșirea venei) la locul injectării, în caz de extravazare (vezi pct. 4.4)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Cazuri rare de toxicitate pulmonară (sindrom de detresă respiratorie acută la adult) au fost observate în asociere cu dacarbazina (vezi pct. 4.5). Toxicitatea pulmonară (pneumopatie interstițială) a fost de asemenea raportată la administrarea fotemustinei.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi):

Medicamentele antineoplazice, în special agenții alchilanti, au fost asociate cu un risc potențial de sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută. La doze mari cumulate, cazuri rare de acest gen au fost raportate la administrarea fotemustinei, în combinație sau nu cu alte chimioterapice, cu sau fără radioterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj se recomandă supraveghere hematologică atentă.
Nu se cunoaște antidot pentru fotemustină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice și imunomodulatoare, medicamente antineoplazice, agenți alchilanți, nitrozouree, codul ATC: L01AD05.
Fotemustina este un agent antimitotic citostatic din grupul nitrozoureei, cu acțiune alchilantă și carbamoilantă și spectru larg de acțiune antitumorală în condiții experimentale.
Formula sa chimică include un bioizoster al alaninei (acid amino-1-etilfosfonic) care facilitează penetrarea celulară și traversarea barierei hemato-encefalice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La om, după perfuzia intravenoasă, cinetica eliminării plasmatice este mono- sau bi-exponențială, cu un timp de înjumătățire prin eliminare scurt.
Molecula este metabolizată aproape în totalitate. Se leagă în proporție mică (25 - 30%) de proteinele plasmatice. Fotemustina traversează bariera hemato-encefalică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Fotemustina a provocat atrofia retinei la șobolan și dezlipire de retină la maimuță, la concentrații plasmatice similare celor observate după perfuzia intravenoasă a dozei terapeutice la pacienți. La om, semnificația acestor rezultate este necunoscută.

Fotemustina este atât mutagenă (*Salmonella typhimurium*, *E. coli* test de mutație), cât și clastogenă (testul micronucleilor la șoarece, testul pe limfocite umane *in vitro*). Fotemustina a dovedit efecte semnificative de transformare în studiile de transformare celulară (celule embrionare de hamster sirian, celule BALB/3T3).

Datorită reactivității sale, nu au fost efectuate studii cu fotemustină asupra funcției de reproducere. Totuși, în studii efectuate la animale, derivații de nitrozouree s-au dovedit teratogeni și embriotoxici. Studiile de toxicitate la doze repetate desfășurate cu fotemustină au demonstrat că este afectată fertilitatea la sexul masculin (azoospermie, atrofie testiculară la șobolan).

Fotemustina a influențat fertilitatea câinilor masculi, la care, într-un studiu cu durata de un an care a folosit protocolul terapeutic clinic, s-a observat azoospermie completă la doze >3,5 mg/kg (aproximativ 70 mg/m²) intravenos. La șobolanii cărora li s-au administrat >22,5 mg/kg și săptămână, timp de 4 săptămâni, s-a observat atrofierea testiculelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Solvent: etanol 80% v/v în apă pentru preparate injectabile:

- etanol 96%: 3,5 ml,
- apă pentru preparate injectabile: până la 4 ml.

6.2 Incompatibilități

Medicamentul nu trebuie diluat cu NaCl 0,9 %.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire, soluția trebuie utilizată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 2-8°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună de tip I, închis cu dop din cauciuc clorobutic, etanșeizat cu capac de siguranță din aluminiu care conține pulbere de culoare galben deschis și o fiolă din sticlă incoloră de tip I, prevăzută cu punct de rupere care conține o soluție limpede, incoloră, cu miros de etanol.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Trebuie evitat orice contact cu pielea și membranele mucoase și orice absorbție a soluției reconstituite.

Se recomandă să se poarte mască și mănuși de protecție în timpul preparării soluției perfuzabile.

În caz de contaminare cu soluție, suprafața respectivă se clătește abundant cu apă.

Materialul contaminat trebuie înlăturat în condiții de securitate: etichetat după utilizare, apoi incinerat.

Soluția trebuie preparată imediat înainte de administrare.

Conținutul flaconului de fotemustină se dizolvă cu cei 4 ml solvent și se agită minimum 2 minute pentru dizolvare corespunzătoare. Ulterior, după calcularea dozei care trebuie administrată, soluția se diluează într-un volum minim de 250 ml soluție de glucoză izotonă 5% pentru administrare prin perfuzie intravenoasă. Se utilizează numai soluție de glucoză izotonă 5% pentru perfuzie.

Soluția astfel preparată trebuie administrată protejată de lumină, acoperind flaconul cu o pungă opacă.

Tratament în caz de extravazare:

Se oprește perfuzarea, se aspiră volumul extravazat pe o zonă cât mai mare și se imobilizează membrul în poziție ridicată.

Aceste măsuri oferă posibilitatea evitării complicațiilor necrotice observate în cazul administrării medicamentelor citolitice.

Utilizarea corticosteroizilor este justificată numai în prezența unei reacții alergice concomitente.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LES LABORATOIRES SERVIER

50 Rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12574/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .