

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МУСТОФОРАН[®], 208 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон МУСТОФОРАН 208 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор съдържа 208 mg фотемустин. Приготвеният разтвор съдържа 200 mg/4 ml фотемустин.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор
Прахът е светло жълт на цвят.
Разтворителят е безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Метастатичен малигнен меланом, включително с мозъчни метастази;
- Първични злокачествени тумори на мозъка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пригответе разтвора непосредствено преди въвеждането му.

Разтворете флакона фотемустин със стерилния алкохолен разтвор от ампулата от 4 ml. След изчисляване на дозата, която трябва да бъде въведена, разтворът се разрежда с 5% изотоничен разтвор на глюкоза или, ако пациентът е диабетик, с 0,9% натриев хлорид за интравенозна инфузия.

Веднъж приготвен по този начин, разтворът трябва да бъде защитен от светлина и да бъде въведен чрез интравенозна инфузия за един час.

При монокимиотерапия:

Първоначално лечение: три последователни приема през интервал от една седмица, след което се прави терапевтична пауза от 4 до 5 седмици;

Поддържащо лечение: едно приложение на всеки три седмици.

Обичайната доза е 100 mg/m².

При комбинирана химиотерапия: Отменя се третото въвеждане на първоначалното лечение. Дозировката остава 100 mg/m².

➤ **В комбинация с дакарбазин**

Наблюдавани са редки случаи на белодробна токсичност (остър респираторен дисстрес синдром на възрастни) когато фотемустин е бил прилаган едновременно същия ден с високи дози дакарбазин. Едновременното приложение на тези две съставки трябва да се избягва (виж точка 4.5).

Те трябва да се комбинират по следната препоръчителна схема:

Първоначално лечение:

фотемустин 100 mg/m²/ден на първия и осмия ден,
дакарбазин 250 mg/m²/ден на 15, 16, 17 и 18 ден.

5 седмичен терапевтичен период на почивка, след което:



- 5 седмичен терапевтичен период на почивка, след което: :

Поддържащо лечение: на всеки 3 седмици:

- фотемустин $100 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ през първия ден,

- дакарбазин $250 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ на 2, 3, 4 и 5 ден.

4.3 Противопоказания

Бременност и кърмене.

Свръхчувствителност към активното вещество и към нитрозурейни препарати или към някои от помощните вещества

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Избягвайте всякакъв контакт с кожа и лигавици, както и всяко поглъщане на приготвения разтвор. По време на приготвяне на разтвора се препоръчва използване на маска и ръкавици. В случай на напръскване да се промива обилно с вода.

Замърсените материали трябва да се отделят в безопасни условия.

Следвайте инструкциите, отнасящи се до цитостатици.

Деца: Няма проведени проучвания при деца.

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага в комбинация с живи атенюирани ваксини и фенитоин (виж точка 4.5)

Специални предпазни мерки при употреба

⇒ Не се препоръчва прилагането на продукта при пациенти, които са получавали химиотерапия през последните 4 седмици (или 6 седмици в случай на предхождащо лечение с нитрозурейни препарати).

⇒ Прилагането на МУСТОФОРАН може да се обсъжда, когато броят на тромбоцитите и/или гранулоцитите е приемлив, с минимални стойности от $100\,000/\text{mm}^3$ и респективно - $2\,000/\text{mm}^3$.

Броят на кръвните клетки трябва да се определя преди всяко ново въвеждане на препарата и дозата трябва да се коригира според хематологичния статус. Следната таблица може да послужи като препоръка :

Тромбоцити ($/\text{mm}^3$)	Гранулоцити ($/\text{mm}^3$)	Процент от дозата за въвеждане
$> 100\,000$	> 2000	100 %
$100\,000 \geq N > 80\,000$	$2000 \geq N > 1500$	75 %
	$1500 \geq N > 1000$	50 %
$N \leq 80\,000$	≤ 1000	Отлагане на лечението

⇒ Препоръчва се интервалът между започването на първоначалната терапия и започването на поддържащото лечение да бъде 8 седмици. Между два цикъла на поддържащата терапия се препоръчва интервал от три седмици.

⇒ Поддържащо лечение може да се планира само когато броят на тромбоцитите и/или гранулоцитите е приемлив, с минимални стойности от $100\,000/\text{mm}^3$ и респективно - $2\,000/\text{mm}^3$.



⇒ Препоръчва се редовно да се изследва чернодробната функция, по време и след началното лечение.

Този лекарствен продукт съдържа 80% (v/v) етанол (алкохол) еквивалентен на 1,3 g алкохол за 100 mg фотемустин, еквивалентен на 32 ml бира, 13,3 ml вино. Това количество може да бъде вредно за пациенти, страдащи от алкохолизъм. Това трябва да се има предвид при пациенти от високо рискови групи като такива с чернодробни заболявания или епилепсия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, характерни за цитотоксични средства

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:

- Фенитоин

Риск от неефективност (риск от поява на гърчове) поради намаляване на чревната резорбция на фенитоин. В случай на комбинирано приложение се препоръчва да се коригира дозата на фенитоина спрямо плазмените нива.

- Живи атенюирани ваксини

Те не трябва да се прилагат по време на химиотерапия при имunosупресивни пациенти поради риск от инфекция. В случай на необходимост ваксинацията трябва да се извърши минимум след три месеца след последния химиотерапевтичен цикъл.

Взаимодействия, характерни за MUSTOPHORAN®

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:

- Дакарбазин

При високи дози на дакарбазин: риск от белодробна токсичност (остър респираторен дистрес синдром на възрастни).

Не прилагайте тези лекарствени продукти едновременно. Вместо това оставете интервал от една седмица между последното приемане на фотемустин и първия ден от лечението с дакарбазин (виж точка 4.2).

4.6 Бременност и кърмене

~~МУСТОФОРАН е претивопоказан по време на бременност и кърмене.~~ не трябва да се прилага при бременни или при майки, които кърмят. МУСТОФОРАН трябва да се прилага заедно с ефективни контрацептивни методи при жени в детородна възраст. Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат посъветвани да използват подходящи контрацептивни методи. Не са провеждани репродуктивни проучвания с фотемустин. Сходни нитрозурейни препарати са показали тератогенен и ембриотоксичен ефект при проучвания с животни. Проучванията за токсичност при повтарящи се дози при плъхове и кучета, проведени с фотемустин показват, че плодовитостта при мъжете е засегната (азооспермия, атрофия на тестисите при плъхове).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Основните нежелани лекарствени реакции са хематологични. Токсичността се проявява във времето и се характеризира с тромбоцитопения (40,3%) и левкопения (46,3%) като минималните стойности се достигат съответно 4 до 5 седмици и 5 до 6 седмици след прилагането на първата доза от началното лечение. Хематологичната токсичност може да се



засили в случай на предшестваща химиотерапия и/или в комбинация с други лекарства, които могат да предизвикат токсичност върху хемопоезата.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечението с фотемустин и са подредени според следната честота:

Много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, <1/1000); много редки (<1/10000), включително изолирани случаи.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много чести: тромбоцитопения, левкопения

Редки: миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия като класово специфични нежелани лекарствени реакции. Те се съобщават при натрупани високи дози когато МУСТОФОРАН се комбинира с други химиотерапии с или без лъчетерапия.

Нарушения на нервната система:

Нечести: нарушения в съзнанието, парестезия, агеузия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Редки: остър респираторен дистрес синдром на възрастни (наблюдава се в комбинация с дакарбазин) (виж точка 4.5)

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: гадене, повръщане

Чести: диария, коремна болка

Хепато-билиарни нарушения:

Много чести: умерено преходно и обратимо увеличаване на трансаминазите, алкалната фосфатаза и билирубина

Нарушения на кожата и на подкожната тъкан:

Нечести: пруритус

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: преходно увеличаване на уреята

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: фебрилни състояния, възпаление на вената на мястото на инжекцията

4.9 Предозиране

Необходим е повишен хематологичен контрол.

Няма известен антидот

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични алкилиращи препарати, Нитрозурееен препарат.

ATC : L01A D05

Фотемустин е цитостатичен антимиотичен препарат от групата на нитрозурейните средства с алкилиращо и карбамоилиращо действие и притежава изразена експериментална противотуморна активност.



Съдържа в молекулата си структурен аналог на аланина (amino-1-ethylphosphonic acid), който подпомага клетъчната пенетрация и преминаването през хемато-енцефалната бариера.

5.2 Фармакокинетични свойства

Кинетиката на елиминирането от плазмата след интравенозна инфузия при хора е моно-или биекспоненциална с кратък плазмен полуживот.

Молекулата почти напълно се метаболизира.

Слабо се свързва с плазмените протеини (25 до 30 %).

Фотемустин преминава хемато-енцефалната бариера.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фотемустин е едновременно мутагенно (Salmonella typhi murium, E. coli reverse mutation tests) и кластогенно (mouse micronucleus test, in vitro human lymphocyte assay) средство.

Фотемустин има значими трансформиращи ефекти при проучвания на клетъчни трансформации (Syrian hamster embryo cells, BALB/3T3 cells).

Фотемустин показва положителни ефекти при тестове за кутанна канцерогенност при мишки (тестове за мастни жлези и тест за епидермална хиперплазия на мишки).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Разтворител ампула : етанол в инжекционна вода.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

МУСТОФОРАН флакон : 2 години.

МУСТОФОРАН ампула: 3 години

Пригответе разтвора непосредствено преди прилагане.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура между +2°C и +8°C, защитен от светлина

За условията на съхраняване на приготвения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Всяка кутия МУСТОФОРАН съдържа :

- Един 10 ml кафяв стъклен флакон и
- Една 5 ml заострена прозрачна ампула разтворител

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

МУСТОФОРАН е антинеопластично средство и както и с други потенциално токсични съединения трябва да се вземат предпазни мерки при работа и приготвяне на разтвора



МУСТОФОРАН. Да се избягва контакта с кожа и лигавици, както и всяко поглъщане на приготвения разтвор. По време на приготвяне на разтвора се препоръчва използване на маска и ръкавици. При всяко разливане да се измива обилно с вода.
Замърсените материали трябва да се отделят в безопасни условия.

Пригответе разтвора непосредствено преди въвеждането му.

Съдържимото на флакона с фотемустин се разтваря с 4 ml стерилен алкохолен разтвор от ампулата и се разклаща най-малко 2 минути за задоволително разтваряне. След изчисляване на дозата, която трябва да бъде приложена, разтворът се разрежда с минимум 250 ml от 5% изотоничен разтвор на глюкоза за интравенозна инфузия.

Ако лекарственият продукт се прилага инфузионно след разреждане с 0,9% натриев хлорид (пациенти с диабет), разтворът се приготвя ex tempore и веднага след това се въвежда (виж точка 4.4).

Разтворът, приготвен в 5% изотоничен разтвор на глюкоза или в натриев хлорид, трябва да бъде въвеждан защитен от светлина чрез покриване на флакона с непрозрачен плик.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LES LABORATOIRES SERVIER

22 rue Garnier

92200 Neuilly sur Seine

ФРАНЦИЯ

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-7210/07.05.2003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

26/08/1996

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07.2008

