

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MUSTOPHORAN

200 mg/4 ml prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Prášok:

Jedna injekčná liekovka obsahuje 208,0 mg fotemustínu.

Rozpúšťadlo:

Jedna 4 ml ampulka obsahuje 3,35 ml etanolu 96 % a vodu na injekcie.

Pripravený roztok má objem 4,16 ml, t. j. 200 mg fotemustínu v 4 ml roztoku.

Pomocná látka so známym účinkom: etanol.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

Lyofilizát (fotemustín) – svetložltý prášok.

Rozpúšťadlo (etanol 96 %, voda na injekcie) – číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diseminovaný malígný melanóm vrátane mozgových metastáz u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

a. **Monochemoterapia:** liečba pozostáva z:

- indukčnej liečby: 3 následné podania v týždňových intervaloch, po ktorých nasleduje 4- až 5-týždňová terapeutická prestávka.
- udržiavacej liečby: jedno podanie každé 3 týždne.

Zvyčajná dávka je 100 mg/m².

b. **Kombinovaná chemoterapia:** v tomto prípade sa 3. podanie indukčnej liečby vynechá.

Dávka ostáva nezmenená 100 mg/m².

Kombinácia s dakarbazínom:

Pozorovali sa zriedkavé prípady pľúcnej toxicity (syndróm akútnej respiračnej tiesne u dospelých), keď sa fotemustín súbežne kombinoval s vysokými dávkami dakarbazínu v ten istý deň.

Súbežnému podaniu je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

Kombinácia sa má podávať podľa nasledujúcej odporúčanej schémy:

- Indukčná liečba:
fotemustín (100 mg/m²) 1. a 8. deň,
dakarbazín 250 mg/m² denne 15. – 18. deň,
potom 5 týždňov bez liečby.
- Udržiavacia liečba:
každé 3 týždne,
fotemustín (100 mg/m²) 1. deň,
dakarbazín 250 mg/m² denne 2. – 5. deň.

Pediatrická populácia

Fotemustín sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, pretože pomer prínos/riziko sa v tejto populácii doteraz nestanovil.

Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním s liekom alebo jeho podaním

Roztok pripravte bezprostredne pred použitím.

Rozpustíte obsah injekčnej liekovky s fotemustínom v sterilnom alkoholovom roztoku zo 4 ml ampulky. Po vypočítaní dávky, ktorá sa má podať, rozriedíte roztok 5 % izotonickým roztokom glukózy pre podanie intravenóznou infúziou.

Pripravený roztok musí byť chránený pred svetlom, podáva sa intravenóznou infúziou počas jednej hodiny.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na fotemustín, nitrózmočovinu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita a laktácia.
- Kombinácia s:
 - vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5),
 - fenytoínom (fosfenytoínom) ako profylaktickou liečbou (pozri časť 4.5).

Tento liek sa vo všeobecnosti neodporúča v kombinácii so živými oslabenými vakcínami.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Zabráňte kontaktu s pokožkou a sliznicami a akejkolvek absorpcii pripraveného roztoku. Počas prípravy roztoku používajte masku a ochranné rukavice. V prípade zasiahnutia opláchnite miesto kontaktu dostatočným množstvom vody.

Kontaminovaný materiál sa má za bezpečnostných opatrení zlikvidovať.

Pediatrická populácia

Fotemustín sa neodporúča používať u detí a dospelých, pretože pomer prínos/riziko sa v tejto populácii nestanovil.

Starší pacienti

Toxicita fotemustínu sa porovnávala u pacientov mladších a starších ako 60 rokov. Trombopénia (stupeň III), leukopénia (stupeň III) a gastrointestinálna toxicita (stupeň III) boli značne častejšie u pacientov nad 60 rokov.

Použitie tohto lieku sa neodporúča spolu so živými oslabenými vakcínami (pozri časť 4.5).

Opatrenia pri používaní

Odporúča sa nepodávať tento liek pacientom, ktorí sa podrobili chemoterapii počas predchádzajúcich 4 týždňov (alebo 6 týždňov v prípade predchádzajúcej liečby nitrózomochovinou).

Podávanie fotemustínu sa môže zvažovať, len ak je počet trombocytov a/alebo počet granulocytov prijateľný, minimálny počet trombocytov $100 \cdot 10^9/l$ a granulocytov $2 \cdot 10^9/l$.

Pred každým novým podaním sa má urobiť krvný obraz a dávky sa majú upraviť v súlade s hematologickým stavom. Nasledujúca tabuľka sa môže použiť ako návod.

Trombocyty (l)	Granulocyty (l)	Percento dávky, ktorá sa má podať
$> 100 \cdot 10^9$	$> 2 \cdot 10^9$	100 %
$100 \cdot 10^9 \geq n > 80 \cdot 10^9$	$2 \cdot 10^9 \geq n > 1,5 \cdot 10^9$	75 %
	$1,5 \cdot 10^9 \geq n > 1 \cdot 10^9$	50 %
$n \leq 80 \cdot 10^9$	$\leq 1 \cdot 10^9$	oddialenie liečby

Medzi začiatkom liečby a začiatkom udržiavacej liečby sa odporúča interval 8 týždňov. Medzi 2 cyklami udržiavacej liečby sa odporúča interval 3 týždne.

O udržiavacej liečbe sa môže uvažovať, iba ak je počet trombocytov a/alebo granulocytov prijateľný, minimálny počet trombocytov $100 \cdot 10^9/l$ a granulocytov $2 \cdot 10^9/l$.

Počas indukčnej liečby alebo po nej sa odporúča vykonávať kontrola parametrov funkcie pečene.

Tento liek obsahuje 80 obj % (v/v) etanolu (alkohol), t. j. 1,3 g alkoholu na 100 mg fotemustínu, čo zodpovedá 32 ml piva alebo 13,3 ml vína. Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom. Musí sa vziať do úvahy u pacientov z vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poškodenou funkciou pečene alebo epilepsiou.

Pred začatím infúzie fotemustínu si overte, či je intravenózna trubica pacientovi zavedená správne, aby sa zabránilo extravazácii. V prípade extravazácie zastavte infúziu, odsajte toľko extravazovaného objemu, koľko je možné a znehybnite končatinu vo zvýšenej polohe.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

a. Interakcie spoločné pre cytotoxické látky

Vzhľadom na zvýšené riziko trombózy pri nádorovom ochorení sa často používajú antikoagulantia. Ak sa prijme rozhodnutie liečiť pacienta perorálnymi antikoagulantiami, INR sa má kontrolovať častejšie z dôvodu značných zmien v zrážaní krvi počas liečby týchto ochorení, ktoré sú

komplikované rizikom interakcií medzi perorálnymi antikoagulanciami a antineoplastickou chemoterapiou.

Kontraindikované kombinácie (pozri časť 4.3)

- **Vakcína proti žltej zimnici:** riziko rozsiahleho smrteľného ochorenia vyvolaného vakcínou.
- **Fenytoín** (nastavený v profylaxii pre konvulzívny účinok niektorých cytostatík, vzťahuje sa na doxorubicín, daunorubicín, karboplatinu, cisplatinu, karmustín, vinkristín, vinblastín, bleomycín, metotrexát): riziko vzniku konvulzií znížením absorpcie fenytoínu v tráviacom trakte cytostatikom. Prechodne pridajte antikonvulzívny benzodiazepín.

Neodporúčané kombinácie (pozri časť 4.4)

- **Živé oslabené vakcíny** (okrem vakcíny proti žltej zimnici): riziko rozsiahleho ochorenia vyvolaného vakcínou, ktoré môže byť smrteľné. Toto riziko je zvýšené u pacientov, ktorí už majú imunitu zníženú základným ochorením. Použite inaktivované vakcíny, pokiaľ existujú (poliomyelitída).

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní

- **Imunosupresíva:** významná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.
- **Cyklosporín** (extrapoláciou takrolimu; vzťahuje sa na doxorubicín, etopozid): výrazné zníženie imunity s rizikom lymfoproliferácie.

b. Interakcie špecifické pre fotemustín

Kombinácie vyžadujúce opatrenia pri používaní

- **Dakarbazín:** pri vysokých dávkach dakarbazínu je riziko vzniku pľúcnej toxicity (u dospelých syndróm akútnej respiračnej tiesne). Nepoužívajte tieto liečivá súbežne. Miesto toho nechajte odstup jeden týždeň medzi posledným podaním fotemustínu a prvým dňom liečby dakarbazínom (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po skončení liečby. Mužom sa má odporučiť nespodiť dieťa počas liečby a musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby (pozri časť 5.3).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití Mustophoranu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Mustophoran je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa fotemustín/metabolity vylučujú do materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Mustophoran je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Štúdie toxicity s opakovaným podaním dávky na zvieratách, ktoré dostávali fotemustín, ukázali, že je ovplyvnená fertilita u samcov (pozri časť 5.3).

Pacientky, ktoré chcú počať dieťa, majú byť poučené, aby pred začatím liečby fotemustínom vyhľadali reprodukčné poradenstvo a kryokonzerváciu vajíčka alebo spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vedenie vozidla sa však neodporúča bezprostredne po podaní fotemustínu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hlavné nežiaduce účinky počas klinických štúdií sú hematologické a môžu mať vplyv na 3 krvné línie. Táto toxicita je oneskorená a charakterizovaná anémiou (14 %) a tiež trombocytopéniou (40,3 %) a leukopéniou (46,3 %), s najnižšími hodnotami objavujúcimi sa u trombocytopéniou po 4 až 5 týždňoch a u leukopéniou po 5 až 6 týždňoch po prvej dávke indukčnej liečby. Môže dôjsť k pancytopénii.

Hematologická toxicita môže byť zvýšená predchádzajúcou chemoterapiou a kombináciou s liekmi, ktoré môžu indukovať hematopoetickú toxicitu.

Zvýšenie hematologickej a gastrointestinálnej toxicity možno pozorovať u starších pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Počas liečby fotemustínom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú usporiadané podľa frekvencie výskytu nasledovne:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	trombocytopénia
		leukopénia(3. – 4. stupňa)
		anémia (3. – 4. stupňa)
Poruchy nervového systému	menej časté	prechodné neurologické poruchy bez následkov (poruchy vedomia, parestézia, ageuzia)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea
	časté	vracanie v priebehu 2 hodín po injekcii
		hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté	bolesť brucha
		mierne prechodné a reverzibilné zvýšenie transamináz
		mierne prechodné a reverzibilné zvýšenie alkalickej fosfatázy
	mierne prechodné a reverzibilné zvýšenie bilirubínu	
neznáme	hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	svrbenie
Poruchy obličiek	menej časté	prechodné zvýšenie močoviny

a močových ciest		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	horúčkovitá epizóda flebitída (opuch, bolesť, začervenanie žily) v mieste vpichu v prípade extravazácií (pozri časť 4.4)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

V kombinácii s dakarbazínom sa pozorovali zriedkavé prípady pľúcnej toxicity (syndróm akútnej respiračnej tiesne u dospelých) (pozri časť 4.5). Taktiež bola pri používaní fotemustínu hlásená pulmonálna toxicita (intersticiálna pneumopatia).

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Antineoplastiká a najmä alkylačné látky boli spojené s potenciálnym rizikom myelodysplastického syndrómu a akútnej myeloidnej leukémie. Pri vysokých kumulovaných dávkach boli hlásené zriedkavé prípady v kombinácii s fotemustínom alebo s inou chemoterapiou, s rádioterapiou alebo bez nej.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Zvýšené sledovanie krvného obrazu.

Neexistuje známe antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, deriváty nitrózomočoviny, ATC kód: L01AD05.

Fotemustín je cytostatická a protirakovinová látka zo skupiny derivátov nitrózomočoviny, s alkylačným a karbamoylačným účinkom a s rozsiahlou experimentálnou protinádorovou aktivitou. Jeho chemický vzorec obsahuje bioizoster alanínu (kyseliny amino-1-etylfosfónovej), ktorý uľahčuje penetráciu do buniek a prienik hematoencefalickou bariérou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U človeka je kinetika plazmatickej eliminácie po intravenóznei infúzii mono- alebo biexponenciálna, s krátkym terminálnym polčasom.

Molekula sa takmer úplne metabolizuje.

Väzba na plazmatické proteíny je nízka (25 až 30 %).

Fotemustín prechádza hematoencefalickou bariérou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Fotemustín má mutagénne (*Salmonella typhimurium*, *E. coli* – reverzný mutačný test) a klastogénne účinky (mikronukleárny test v transformačných štúdiách – embryonálne bunky sýrskeho škrečka, BALB/3T).

Fotemustín preukázal pozitívny účinok v krátkodobých testoch kutánnej karcinogenity u myší (testy na mazových žľazách a testy epidermálnej hyperplázie u myší).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Rozpúšťadlo:

96 % etanol
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.
Pripravený roztok sa musí ihneď aplikovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.
Chráňte pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna injekčná liekovka z hnedého skla (gumová zátka, hliníkový kryt) obsahujúca 208,0 mg sterilného prášku.
Jedna ampulka z bezfarebného skla s rozpúšťadlom.
Vanička z plastu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzny roztok sa musí pripraviť bezprostredne pred použitím a chrániť pred svetlom. Fotemustín sa rozpustí v 4 ml sterilného alkoholového roztoku (roztok je potrebné aspoň 2 minúty trepať, aby sa dostatočne rozpustil). Po vypočítaní dávky, ktorá sa má podať, sa príslušné množstvo zriedi minimálne 250 ml 5 % izotonického roztoku glukózy na intravenózne podanie. Intravenózna infúzia pripravená týmto spôsobom sa musí podať chránená pred svetlom (infúzna fľaša musí byť prikrytá nepriehľadným materiálom).

Ak sa má liek podávať v 0,9 % roztoku chloridu sodného (diabetickí pacienti), je potrebné roztok rozpustiť bez dlhej prípravy a okamžite podať.

V prípade náhodného paravenózneho podania sa odporúča nasledovné:

Zastavte infúziu, odsajte toľko extravazovaného objemu, koľko je možné a znehybnite končatinu vo zvýšenej polohe. Tieto opatrenia umožňujú vyhnúť sa nekrotickým komplikáciám pozorovaným pri cytolytických látkach.

Kontaminovaný materiál sa má za bezpečnostných opatrení zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratories Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0305/97-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. júna 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. februára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022