

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MUSTOPHORAN 200 mg/4 ml prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 208,0 mg fotemustinu.

Připravený roztok má objem 4,16 ml (tj. 200 mg fotemustinu ve 4 ml roztoku).

Pomocné látky se známým účinkem - rozpouštědlo: ethanol 96% (v/v).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Lyofilizát (fotemustin) - světle žlutý prášek.

Rozpouštědlo (ethanol 96 % (v/v), voda pro injekci) - čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mustophoran je indikován u dospělých jako:

- Terapie diseminovaného maligního melanomu včetně cerebrálních metastáz
- Terapie primárních maligních cerebrálních tumorů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přesné dávkování vždy určí lékař - onkolog.

V monoterapii:

- *Iniciální léčba:* jedna intravenózní infuze týdně po dobu tří týdnů, poté následuje čtyřtýdenní až pětiletý období bez léčby.
- *Udržovací léčba:* jedna intravenózní infuze každé tři týdny.
Obvyklá dávka je 100 mg/m².

V kombinované chemoterapii: ruší se 3. podání iniciální léčby.

Obvyklá dávka je též 100 mg/m².

V kombinaci s dakarbazinem:

Bylo pozorováno několik případů pulmonální toxicity (syndrom akutní respirační tísně u dospělých) při podání fotemustinu ve stejný den s vysokými dávkami dakarbazinu.

Takovému podání je třeba se vyhnout (viz bod 4.5).

Kombinace by měla být podávána podle následujícího doporučeného schématu:

Iniciální léčba:

- fotemustin 100 mg/m²/den 1. a 8. den,
 - dakarbazin 250 mg/m²/den 15., 16., 17. a 18. den,
- 5 týdnů bez léčby, poté:

Udržovací léčba: každé 3 týdny

- fotemustin 100 mg/m²/den 1. den,
- dakarbazin 250 mg/m²/den 2., 3., 4. a 5. den.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Mustophoran u dětí nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Infuzní roztok musí být připraven bezprostředně před použitím.

Obsah lahvičky s fotemustinem se rozpustí ve 4 ml sterilního rozpouštědla. Po vypočítání potřebné dávky se roztok naředí 5% izotonickým roztokem glukózy.

Připravený roztok musí být chráněn před světlem: podává se intravenózní infuzí po dobu jedné hodiny.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na deriváty nitrosourey nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

Kombinace s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatrická populace

Podávání fotemustinu se u dětí a dospívajících nedoporučuje, protože v této populaci nebyl stanoven poměr přínosu a rizika.

Starší pacienti

Toxicita fotemustinu byla srovnávána u pacientů pod a nad 60 let. Trombopenie (stupeň III), leukopenie (stupeň III) a gastrointestinální toxicita (stupeň III) byly výrazně častější u pacientů nad 60 let.

Podávání tohoto přípravku se nedoporučuje v kombinaci s živými oslabenými vakcínami, fenytoinem nebo fosfenytoinem (viz bod 4.5).

Opatření pro použití

Nedoporučuje se podávat Mustophoran pacientům, jež se podrobili chemoterapii v období předchozích 4 týdnů (nebo 6 týdnů, pokud byli léčeni nitrosourey).

Mustophoran může být podáván pacientům s přijatelným počtem trombocytů (minimálně 100x10⁹/l) a granulocytů (minimálně 2x10⁹/l).

V průběhu léčby je třeba často sledovat krevní obraz, zvláště před každou aplikací léku; dávka může být upravena podle aktuálního stavu (viz následující tabulka).

Trombocyty (l)	Granulocyty (l)	Procento podané dávky
> 100x10 ⁹	> 2x10 ⁹	100 %
100x10 ⁹ ≥ N > 80x10 ⁹	2x10 ⁹ ≥ N > 1,5x10 ⁹	75 %
	1,5x 10 ⁹ ≥ N > 1x10 ⁹	50 %

$N \leq 80 \times 10^9$	$\leq 1 \times 10^9$	oddálení léčby
-------------------------	----------------------	----------------

Doporučuje se dodržovat interval 8 týdnů mezi počátkem iniciální léčby a počátkem udržovací léčby a interval 3 týdnů mezi každým cyklem udržovací léčby.

Udržovací léčba připadá v úvahu pouze pokud je dostatečný počet trombocytů a/nebo granulocytů, minimální hodnoty jsou $100 \times 10^9/l$ u trombocytů a $2 \times 10^9/l$ u granulocytů.

Během a po iniciální léčbě se doporučuje kontrola biologických parametrů a hepatálních funkcí.

Tento přípravek obsahuje objemově 80 % ethanolu (alkohol), tj. 1,3 g alkoholu na 100 mg fotemustinu, což odpovídá 32 ml piva nebo 13,3 ml vína. Je škodlivý u alkoholiků. Je nutno vzít v úvahu u vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Před užitím infuze fotemustinu ověřte, zda je intravenózní jehla správně umístěna, aby se zabránilo extravazálnímu podání do okolní tkáně. V případě extravazálního podání zastavte infuzi, aspirujte extravazální objem pokud to bude možné a znehybněte končetinu ve zvýšené poloze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Interakce běžné pro všechny cytotoxické látky

Vzhledem ke zvýšenému trombotickému riziku při nádorovém onemocnění jsou často používána antikoagulantia. Široká intraindividuální variabilita srážlivosti při těchto onemocněních, navíc k možnosti interakcí mezi perorálními antikoagulantii a protinádorovou léčbou vyžaduje, pokud je rozhodnuto podávat perorální antikoagulantia, zvýšenou frekvenci koagulačních testů.

Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3):

- **Vakcína proti žluté zimnici**: riziko fatálního systémového onemocnění vyvolaného vakcínou.

Nedoporučené kombinace (viz bod 4.4):

- **Fenytoin (a odvozením i fosfenytoin)**

Riziko objevení se konvulzí z důvodu snížení absorpce fenytoinu v trávicím ústrojí cytotoxickým agens nebo riziko zvýšení toxicity nebo ztráty účinnosti cytotoxického agens zvýšením jeho jaterního metabolismu fenytoinem nebo fosfenytoinem.

- **Živé oslabené vakcíny** (kromě vakcíny proti žluté zimnici)

Riziko systémového vakcínou vyvolaného onemocnění, možno i fatálního.

Riziko je zvýšené u pacientů s již oslabenou imunitou základním onemocněním.

Doporučuje se použití inaktivní vakcíny, pokud existují (poliomyelitida).

Kombinace, které je nutno zvážit:

- **Imunosupresiva**

Výrazná imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

Interakce specifické pro Mustophoran

Bylo pozorováno několik případů pulmonální toxicity (syndrom akutní respirační tísně u dospělých) při podání fotemustinu ve stejný den s vysokými dávkami dakarbazinu.

Takovému podání je třeba se vyhnout. Místo toho nechat interval jednoho týdne mezi posledním podáním fotemustinu a prvním dnem podání dakarbazinu (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Muži mají být poučeni, že během léčby nesmí počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci během léčby a až 3 měsíce po ukončení léčby (viz bod 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání Mustophoranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Mustophoran je během těhotenství kontraindikovaný (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se fotemustin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Podávání Mustophoranu je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Opakované studie toxicity s fotemustinem na zvířatech ukázaly, že fertilita samců je ovlivněna (viz bod 5.3).

Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby fotemustinem vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak řízení se nedoporučuje ihned po podání fotemustinu.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu:

Během klinických studií byly hlavní nežádoucí účinky hematologické a mohly by ovlivnit 3 krevní linie. Tato toxicita je opožděná a je charakterizována anemií (14%) a také trombocytopenií (40,3 %) a leukopenií (46,3 %), s nejnižšími hladinami objevujícími se 4 až 5 týdnů u trombocytopenie a 5 až 6 týdnů u leukopenie po první dávce iniciační léčby. Může se objevit pancytopenie.

Hematologická toxicita může být zvýšena v případě předchozí chemoterapie a/nebo v případě kombinace s léky, které mohou vyvolávat poruchy krvetvorby.

U starších pacientů může být pozorováno zvýšení hematologické a gastrointestinální toxicity.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Během léčby fotemustinem byly pozorovány následující nežádoucí účinky, řazené podle následující četnosti:

Velmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); méně časté (>1/1000, <1/100); vzácné (>1/10000, <1/1000); velmi vzácné (<1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému:	Velmi časté	trombocytopenie
		leukopenie (stupeň 3-4)
		anemie (stupeň 3-4)

Poruchy nervového systému	Méně časté	přechodná neurologická onemocnění bez následné nemoci (poruchy vědomí, parestázie, ageuzie)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	nauzea zvracení během 2 hodin po infuzi
	Časté	diarea abdominální bolest
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	mírný a reverzibilní vzestup transamináz
		mírný a reverzibilní vzestup alkalických fosfatáz
		mírný a reverzibilní vzestup bilirubinu
	Není známo	hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	přechodné zvýšení urey
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	febrilní epizoda
		flebitida (otok, bolest, zarudnutí žíly) v místě vpichu v případě extravazace (viz bod 4.4)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Vzácné: případy pulmonální toxicity (syndrom akutní respirační tísně u dospělých) byly pozorovány v kombinaci s dakarbazinem) (viz bod 4.5). Byla hlášena pulmonální toxicita (intersticiální pneumopatie) při podání fotemustinu.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy):

Cytostatika a zejména alkylační látky byly spojovány s potencionálním rizikem myelodysplastického syndromu a akutní myeloidní leukemie.

Vzácné:

Byly hlášeny případy myelodysplastického syndromu a akutní myeloidní leukemie (při vysokých dávkách nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky, s nebo bez radioterapie).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Léčba

V případě předávkování přípravkem Mustophoran je v popředí myelosuprese. Prostředky na ochranu kostní dřeně jako například faktory stimulující kostní dřeň nebyly vyzkoušeny u myelotoxicity způsobené fotemustinem.

V každém případě je třeba důkladné sledování hematologického stavu.
Antidotum není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, ATC kód: L01AD05

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fotemustin je cytostatická antimetabolická látka ze skupiny nitrosourey, s alkylačním a karbamoylačním účinkem a s rozsáhlou experimentální protinádorovou aktivitou.

Jeho chemický vzorec obsahuje biozoster alaninu (kyselina amino-1-ethylfosforečná), který usnadňuje penetraci do buněk a vstup hematoencefalickou bariérou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vazba na plazmatické proteiny je nízká (25 až 30 %).

Fotemustin prochází hematoencefalickou bariérou.

U člověka je po intravenózní infuzi kinetika plazmatické eliminace mono- či biexponenciální s krátkým terminálním poločasem.

Molekula je téměř kompletně metabolizována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podání u potkanů a psů, které byly provedeny s fotemustinem ukázaly, že plodnost mužů je ovlivněna (azoospermie, testikulární atrofie u potkanů).

Reprodukční studie s fotemustinem nebyly prováděny. Příbuzné deriváty nitrosourey jsou teratogenní a embryotoxické ve studiích na zvířatech.

Fotemustin má mutagenní (Salmonella typhimurium, E. Coli reverzní mutační test) a klastogenní účinky (mikronukleární test u myši, pokus s humánními lymfocyty *in vitro*). Fotemustin prokázal signifikantní transformační účinky na buňky v transformačních studiích (embryonální buňky syrského křečka, BALB/3T3 buňky).

Fotemustin prokázal pozitivní účinek v krátkodobých testech kůturní kancerogenity u myši (testy na mazových žlázách a testy epidermální hyperplazie u myši).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rozpouštědlo: ethanol 96 % (v/v), voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Připravený roztok musí být ihned aplikován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička (10 ml) z hnědého skla s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Ampulka z bezbarvého skla (5 ml) s rozpouštědlem.

Plastová vanička, krabička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při přípravě roztoku je třeba se vyhnout kontaktu a absorpci připraveného roztoku s kůží a sliznicí. Doporučuje se používat ochrannou masku a rukavice. V případě zasažení kůže nebo sliznice opláchněte postižená místa hojným proudem vody.

Infuzní roztok musí být připraven bezprostředně před použitím a chráněn před světlem. Fotemustin se rozpustí ve 4 ml sterilního rozpouštědla (roztok je třeba alespoň 2 minuty protřepávat pro dostatečné rozpuštění). Po vypočtení dávky, jež má být podána, se příslušné množství rozpustí v minimálně 250 ml 5% izotonického roztoku glukózy. Intravenózní infuze připravená tímto způsobem musí být podávána chráněná před světlem (lahvička musí být přikryta neprůhledným předmětem).

Pokud má být přípravek podán v 0,9% roztoku chloridu sodného (diabetičtí pacienti), je nutné, aby byl roztok rozpuštěn bez dlouhé přípravy a okamžitě podán (viz bod 4.4).

V případě náhodného extravazálního podání jsou doporučení následující:

Zastavte infuzi, aspirujte extravazální objem, pokud to bude možné, a znehybněte končetinu ve zvýšené poloze.

Tato opatření umožňují vyhnout se nekrotickým komplikacím pozorovaných u cytolytických látek.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/478/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 6. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 4. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 8. 2022