

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MUPHORAN 200 mg, κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Fotemustine 208,00 mg κόνεως ανά φιαλίδιο.

80% (v/v) αιθανόλη.....4 ml ανά φύσιγγα

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Το διάλυμα μετά την ανασύστασή του έχει όγκο 4,16 ml, δηλ. 200 mg φοτεμουστίνης σε 4 ml διαλύματος και 2,6 g αιθανόλης για 200 mg φοτεμουστίνης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Διάσπαρτο κακόηθες μελάνωμα (συμπεριλαμβανομένων μεταστάσεων στον εγκέφαλο).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα παρασκευάζεται ακριβώς πριν τη χορήγηση.

Αναμιγνύετε το περιεχόμενο του φιαλιδίου φοτεμουστίνης με το περιεχόμενο της φύσιγγας των 4 ml στείρου διαλύματος αλκοόλης και στη συνέχεια, αφού υπολογίσετε την προς έγχυση δόση, αναμειγνύετε το διάλυμα με ισοτονικό διάλυμα γλυκόζης 5% για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση. Το διάλυμα που παρασκευάστηκε μ' αυτόν τον τρόπο πρέπει να χορηγείται, προφυλαγμένο από το φως, με ενδοφλέβια έγχυση για περισσότερο από μία ώρα.

Σε μονο-χημειοθεραπεία, η αγωγή συνίσταται σε :

- *Θεραπεία εφόδου:* τρεις συνεχόμενες χορηγήσεις ανά μία εβδομάδα, ακολουθούμενες από μία θεραπευτική ανάπαυλα 4 έως 5 εβδομάδων.
- *Θεραπεία συντήρησης:* μία χορήγηση κάθε 3 εβδομάδες.

Η συνήθης δοσολογία είναι 100mg/m².

Σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία

Η 3^η χορήγηση της θεραπείας εφόδου παραλείπεται. Η συνήθης δόση παραμένει 100mg/m².

Σε συνδυασμό με δακαρβαζίνη

Σπάνια περιστατικά πνευμονικής τοξικότητας (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας) έχουν παρατηρηθεί κατά τον ταυτόχρονο συνδυασμό φοτεμουστίνης, την ίδια ημέρα, με υψηλές δόσεις δακαρβαζίνης.

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο συνδυασμός πρέπει να γίνεται σύμφωνα με το ακόλουθο συνιστώμενο σχήμα:

Θεραπεία εφόδου:

- φοτεμουστίνη 100 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1 και 8,
- δακαρβαζίνη 250 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 15, 16, 17 και 18.

Πέντε εβδομάδες θεραπευτικής ανάπαυλας και στη συνέχεια:

Θεραπεία συντήρησης: κάθε 3 βδομάδες

- φοτεμουστίνη 100 mg/m²/ημέρα την ημέρα 1,
- δακαρβαζίνη 250 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 2, 3, 4 και 5.

4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση και γαλουχία
- Συνδυασμός με εμβόλιο κατά του κίτρινου πυρετού (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις:

Αποφύγετε κάθε επαφή με το δέρμα, τους βλεννογόνους και οποιαδήποτε κατάποση του ανασυσταθέντος διαλύματος. Συνιστάται να φοράτε προστατευτική μάσκα και γάντια κατά τη διάρκεια της παρασκευής του διαλύματος. Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει σε επαφή με το δέρμα, ξεπλυθείτε καλά με νερό.

Τα χρησιμοποιηθέντα υλικά πρέπει να απορρίπτονται κάτω από συνθήκες ασφαλείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Παιδιά: δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιά.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται σε συνδυασμό με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, φαινοτυΐνη και φωσφαινοτυΐνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί σε χημειοθεραπεία τις 4 τελευταίες εβδομάδες (ή 6 εβδομάδες σε περίπτωση προηγούμενης θεραπείας με νιτροζουρία).

Η θεραπεία με MUPHORAN μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων και/ή των κοκκιοκυττάρων είναι σε ικανοποιητικά επίπεδα με ελάχιστες τιμές 100.000/mm³ και 2.000/mm³ αντίστοιχα.

Ο αιματολογικός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται πριν από κάθε νέα χορήγηση και οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την αιματολογική εικόνα.

Ο ακόλουθος πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός.

Αιμοπετάλια (/mm ³)	Κοκκιοκύτταρα (/mm ³)	Ποσοστό της δόσης που θα χορηγηθεί
N > 100.000	N > 2.000	100%
100.000 ≥ N > 80.000	2.000 ≥ N > 1.500	75%
	1.500 ≥ N > 1.000	50%
N ≤ 80.000	N ≤ 1.000	Αναβολή της θεραπείας

Συνιστάται ένα διάλειμμα 8 εβδομάδων μεταξύ της αρχικής θεραπείας εφόδου και της έναρξης της θεραπείας συντήρησης. Συνιστάται διάλειμμα 3 εβδομάδων μετά από κάθε κύκλο θεραπείας συντήρησης.

Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο όταν οι τιμές των αιμοπεταλίων και / ή των κοκκιοκυττάρων είναι σε ικανοποιητικά επίπεδα, δηλαδή: 100.000/mm³ και 2.000/mm³ αντίστοιχα.

Συνιστάται η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της θεραπείας εφόδου.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 80% (v/v) αιθανόλη (αλκοόλη), δηλαδή 1,3 g αλκοόλης ανά 100 mg φοτεμουστίνης, που ισοδυναμεί με 32 ml μύρας, 13,3 ml κρασιού. Η ποσότητα αυτή μπορεί να είναι επιβλαβής για ασθενείς που πάσχουν από αλκοολισμό. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις κοινές σε όλα τα κυτταροτοξικά φάρμακα

Λόγω αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης στις νεοπλασματικές παθήσεις, χρησιμοποιείται συχνά αντιπηκτική αγωγή. Η υψηλή διακύμανση της πήκτικότητας που συνδέεται με τις νεοπλασματικές παθήσεις, επιπλέον της πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής και της χημειοθεραπείας κατά του καρκίνου, επιβάλλει αύξηση της συχνότητας των δοκιμασιών INR, εάν ληφθεί απόφαση να αντιμετωπιστεί ο ασθενής με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

Συνδυασμός που αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- **Εμβόλιο κατά του κίτρινου πυρετού:** κίνδυνος θανατηφόρας γενικευμένης προσβολής από τον ιό.

Συνδυασμοί που δεν συνιστώνται (βλ. παράγραφο 4.4)

- **Φαινυτοΐνη** (και κατ' επέκταση, φωσφαίνυτοΐνη)
Κίνδυνος εκδήλωσης σπασμού λόγω μείωσης της πεπτικής απορρόφησης φαινυτοΐνης από την κυτταροτοξική αγωγή ή κίνδυνος αυξημένης τοξικότητας ή απώλειας αποτελεσματικότητας της κυτταροτοξικής αγωγής λόγω αύξησης του ηπατικού μεταβολισμού από τη φαινυτοΐνη ή τη φωσφαίνυτοΐνη.

- **Εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς** εκτός του κίτρινου πυρετού

Κίνδυνος γενικευμένης προσβολής από τον ιό πιθανώς θανατηφόρας. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται σε ήδη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς λόγω υποκείμενης νόσου. Να χρησιμοποιείται αδρανοποιημένο εμβόλιο εάν υπάρχει (όπως πολιομυελίτιδα).

Συνδυασμός που απαιτεί προφύλαξη

- **Ανοσοκατασταλτική αγωγή**

Υπερβολική ανοσοκαταστολή με κίνδυνο λεμφοϋπερπλαστικού συνδρόμου.

Αλληλεπιδράσεις που αφορούν ειδικά τη φοτεμουστίνη

Συνδυασμός που απαιτεί προφύλαξη κατά τη χρήση

- **Δακαρβαζίνη**

Με υψηλές δόσεις δακαρβαζίνης: κίνδυνος πνευμονικής τοξικότητας (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας).

Να μη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα, αλλά με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας, μεταξύ της τελευταίας χορήγησης φοτεμουστίνης και της πρώτης ημέρας αγωγής με δακαρβαζίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το MUPHORAN αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Επειδή σε κάθε φύσιγγα με διαλύτη περιέχεται αιθανόλη, η χορήγηση σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου όπως είναι οι αλκοολικοί, οι ασθενείς με ηπατικές διαταραχές, με επιληψία ή άλλες εγκεφαλικές διαταραχές, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Το MUPHORAN μπορεί να τροποποιήσει τις αντιδράσεις και για το λόγο αυτό θα πρέπει τα άτομα που χειρίζονται μηχανές ή οδηγούν οχήματα να είναι ιδιαίτερα προσεκτικά. Αυτή η επίδραση ενισχύεται ακόμη περισσότερο με το συνδυασμό αλκοόλης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αιματολογικές. Η τοξικότητα αυτή είναι όψιμη και χαρακτηρίζεται από θρομβοκυτοπενία (40,3%) και λευκοπενία (46,3%) με τα κατώτατα όρια να εκδηλώνονται 4 έως 5 εβδομάδες και 5 έως 6 εβδομάδες αντίστοιχα μετά την πρώτη χορήγηση της θεραπείας εφόδου. Η αιματολογική τοξικότητα μπορεί να αυξηθεί στην περίπτωση προηγούμενης χημειοθεραπείας και/ή σε συνδυασμό με φάρμακα τα οποία μπορεί να έχουν τοξική επίδραση στο αίμα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια αγωγής με φοτεμουστίνη και έχουν καταταχθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Πολύ συχνές: θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία.

Σπάνιες: μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία ως ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας. Έχουν αναφερθεί σε υψηλές συσσωρευμένες δόσεις κατά το συνδυασμό MUPHORAN και άλλες χημειοθεραπείες, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Όχι συχνές: παροδικές και αναστρέψιμες διαταραχές της συνείδησης, παραισθησία, αγευσία.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Σπάνιες: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (έχει παρατηρηθεί σε συνδυασμό με δαξαρβαζίνη [βλ. παράγραφο 4.5])

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος (εκδηλώνονται μέσα σε 2 ώρες μετά την ένεση)

Συχνές: διάρροια, κοιλιακό άλγος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Πολύ συχνές: μέτρια παροδική και αναστρέψιμη αύξηση των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και χολερυθρίνης.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Όχι συχνές: κνίδωση

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Όχι συχνές: παροδική αύξηση της ουρίας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: πυρετικό επεισόδιο, ερεθισμός της φλέβας στο σημείο της έγχυσης

4.9 Υπερδοσολογία

Αυξημένη αιματολογική παρακολούθηση.

Δεν υπάρχουν γνωστά αντίδοτα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η φοτεμουστίνη είναι ένας κυτταροστατικός αντικαρκινικός παράγοντας της ομάδας της νιτροζουρίας (κωδικός ATC: L01AD05) με αλκυλωτική και καρβαμυλωτική δράση και ευρύ φάσμα

αντινεοπλασματικής πειραματικής ενέργειας. Η χημική της σύνθεση φέρει ένα βιοστερεοϊσομερές της αλανίνης (αμινο-1-αιθυλοφωσφονικό οξύ) που διευκολύνει τη διείσδυση στο κύτταρο και τη διέλευση μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στον άνθρωπο, μετά την ενδοφλέβια έγχυση, η κινητική της αποβολής της ουσίας από το πλάσμα εμφανίζει καμπύλη μόνο - ή δι-εκθετική, με βραχύ χρόνο ημιζωής.

Το μόριο μεταβολίζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (25 έως 30%). Η φοτεμουστίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η φοτεμουστίνη προκάλεσε ατροφία του αμφιβληστροειδούς σε αρουραίους και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς σε πιθήκους, σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα όμοιες με αυτές που παρατηρούνται μετά από ενδοφλέβια έγχυση της θεραπευτικής δόσης σε ασθενείς. Ο συσχετισμός του γεγονότος αυτού για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός. Κατά τη διάρκεια της αγωγής, θα πρέπει να πραγματοποιούνται οφθαλμολογικές εξετάσεις σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η φοτεμουστίνη είναι τόσο μεταλλαξιογόνος (δοκιμασίες αντίστροφης μετάλλαξης *Salmonella typhimurium* και *E. coli*) όσο και προαγωγός μιτωτικών εξεργασιών (μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντικό, δοκιμασία *in vitro* ανθρώπινων λεμφοκυττάρων). Η φοτεμουστίνη επέδειξε σημαντική μεταλλαξιογόνο δράση σε μελέτες κυτταρικής ανάπτυξης (εμβρυοκύτταρα συριακών hamsters, κύτταρα BALB/3T3).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικότητας με την φοτεμουστίνη λόγω της μεταλλαξιογόνου δράσης της. Εντούτοις, έχει αποδειχθεί ότι οι σχετικές νιτροζουρίες έχουν τερατογόνο και εμβρυοτοξική δράση, σε μελέτες πειραματόζωων. Η χρήση της φοτεμουστίνης σε εγκύους και σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ηλικίας θα πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι δυνατόν, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο (βλ. παράγραφο 4.3). Σε οποιαδήποτε εξατομικευμένη περίπτωση, πρέπει να εξετάζεται ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο σε σχέση με το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα.

Η φοτεμουστίνη επηρέασε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σκύλους. Πλήρης αζωοσπερμία παρατηρήθηκε κατά τη χορήγηση ενδοφλεβίων δόσεων $\geq 3,5\text{mg/kg}$ (περίπου 70mg/m^2) σε μελέτη ενός έτους κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε το κλινικό θεραπευτικό πρωτόκολλο. Παρατηρήθηκε επίσης ατροφία των όρχεων σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν $\geq 2,5\text{mg/kg/εβδομάδα}$ για 4 εβδομάδες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διαλύτης: 80% (v/v) αιθυλική αλκοόλη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Το διάλυμα μετά την ανασύστασή του πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2^oC - 8^oC), και προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Καφέ γυάλινο φιαλίδιο και διαφανής γυάλινη φύσιγγα με το διαλύτη (4 ml).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τους βλεννογόνους καθώς και την κατάποση του ανασυσταθέντος διαλύματος. Συνιστάται να φοράτε προστατευτική μάσκα και γάντια κατά την ετοιμασία του διαλύματος. Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει σε επαφή με το δέρμα, ξεπλύνετε με άφθονο νερό. Μετά τη χρήση, το μολυσμένο υλικό πρέπει να απορρίπτεται κάτω από συνθήκες ασφαλείας (δηλαδή να συσκευάζεται σε σακούλες και να αποστέλλεται σε αποτεφρωτήρα).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.
Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνωνος
152 31 Χαλάνδρι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8596/6-2-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04/04/1996
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06/02/2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

21 Δεκεμβρίου 2009