

## 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/m<sup>2</sup>.

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

Dávka ostáva nezmenená 100 mg/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup>) 1. a 8. deň,  
dakarbazín 250 mg/m<sup>2</sup> denne 15. – 18. deň,  
potom 5 týždňov bez liečby.
- Udržiavacia liečba:  
každé 3 týždne,  
fotemustín (100 mg/m<sup>2</sup>) 1. deň,  
dakarbazín 250 mg/m<sup>2</sup> 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 akejkol'vek 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).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Preferovaný termín</b>
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 intravenóznejs 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**

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.  
Chránia sa 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. Fotomustín 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 dlhšej 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