

Приложение към разрешение за употреба №	У-3210107-05-03
1.	НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
632 / 08.02.03	MUSTOPHORAN®

МУСТОФОРАН® , прах и разтвор, който се разрежда за парентерално приложение (инфузия)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Прах

Fotemustine.....	208 mg
	за флакон

Разтворител

95 процента (v/v) етилов алкохол	3.35 ml
вода	q.s.f. 4 ml
	за ампула

Пригответият разтвор има обем 4.16 ml (т.е. 200 mg fotemustine в 4 ml разтвор).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтвор, който се разрежда за парентерално приложение (инфузия).

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Разтворът се приготвя непосредствено преди въвеждането му.

Съдържимото на флакона се разтваря със стерилния алкохолен разтвор от ампулата в обем 4 ml. След изчисляване на дозата, която трябва да бъде въведена, разтворът се разрежда с 5% изотоничен разтвор на глюкоза за венозна инфузия.

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

При монокимиотерапия:

- *Първоначално лечение:* Въвежда се последователно три пъти през интервал от една седмица, след което се прави терапевтична пауза от 4 до 5 седмици;
- *Поддържащо лечение:* Въвежда се веднъж на три седмици.

Обичайната доза е 100 mg/m^2 .

При комбинирана химиотерапия: Отменя се третото въвеждане на първоначалното лечение. Дозировката остава 100 mg/m^2 .

4.3. Противопоказания

- Бременност и кърмене.
- Предшестваща свръхчувствителност към нитрозурейни препарати.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Да се избягва всеки контакт с кожа и лигавици, както и всяка абсорбция 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.

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 MUSTOPHORAN® 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 често, преди всяко ново въвеждане на препаратите 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
$> 100\ 000$	$> 2\ 000$	100 %
$100\ 000 \geq N > 80\ 000$	$2\ 000 \geq N > 1\ 500$	75 %
	$1\ 500 \geq N > 1\ 000$	50 %
$N \leq 80\ 000$	$\leq 1\ 000$	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 предвиди 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 тества чернодробната функция, по време и след началното лечение.

4.5. Лекарствени взаимодействия и взаимодействия от друг характер

Взаимодействия, характерни за цитотоксични средства

Взаимодействия, изискващи предпазни мерки при употреба:

- **Phenytoin**

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®

Наблюдавани са изолирани случаи на белодробна токсичност (Респираторен дистрес синдром на възрастни), когато fotemustine е прилаган едновременно, същия ден, с висока доза dacarbazine.

Приложения от такъв характер трябва да се избягват.

Комбинацията трябва да се прилага по следната схема на лечение:

Първоначално лечение:

⇒ Fotemustine: 100 mg/m^2 /дневно на 1-вия и 8-мия ден,

⇒ Dacarbazine: 250 mg/m^2 /дневно на 15-, 16-, 17- и 18-ти ден.

- 5 седмичен период почивка и следва:

Поддържаща терапия с интервал от 3 седмици между 2 цикъла:

⇒ Fotemustine: 100 mg/m^2 /дневно на 1-вия ден,

⇒ Dacarbazine: 250 mg/m^2 /дневно на следните дни – 2,3,4 и 5.

4.6. Бременност и кърмене

MUSTOPHORAN® е противопоказан по време на бременност и кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са приложими.

4.8. Нежелани ефекти

Орган/система	Много често > 1/10	Често НЛР >1/100, <1/10	Необичайно НЛР >1/1000, <1/100	Много рядко НЛР <1/10000
Кръвни смущения	тромбоцитопения левкопения			
Гастроинтестинални смущения	Гадене и повръщане	Диария, Абдоминална болка		
Хепато-билиарни нарушения	Умерено преходно и обратимо повишаване на трансаминазите, алкалната фосфатаза и билирубина		Преходно покачване на стойностите на кръвната урея	
Общи смущения		Фебрилни състояния		
На мястото на приложение		Дразнене по вената на мястото на инжектирането		
Кожни смущения			Сърбеж	
Смущения в нервната система			Преходни и обратими неврологични смущения (нарушения на състоянието на будност, парастезии, нарушение на вкуса)	
Респираторни смущения				Респираторен дисстрес синдром на възрастни

4.9. Предозиране

Необходим е повишен хематологичен контрол.
Няма известен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код L01A D05

Fotemustine е цитостатичен антимиотичен препарат от групата на нитрозурейните средства с алкилиращо и карбамоилиращо действие. 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 данни

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

Почти напълно се метаболизира.

Слабо се свързва с плазмените протеини (25 до 35 %).

Fotemustine преминава хемато-енцефалната бариера.

5.3. Предклинични данни за лекарствена безопасност

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Разтворител

95 % етилов алкохол.....3,35 ml

вода.....q.s. ad 4 ml

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия за съхранение

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

6.5. Вид и съдържание на лекарствената опаковка

10 ml кафяв стъклен флакон и
5 ml прозрачна стъклена ампула.

6.6. Инструкции за приложение/употреба

Разтворът да се приготвя непосредствено преди въвеждането му.
Съдържимото на флакона с fotemustine 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 5% изотоничен разтвор на глюкоза за венозна инфузия.

Приготвеният по този начин разтвор трябва да бъде въведен, защитен от светлина чрез покриване на флакона с непрозрачен плик.

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 и параграф "Специални предупреждения и специални мерки при употреба").

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА /
(ПРОИЗВОДИТЕЛ)**

Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

LES LABORATOIRES SERVIER
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
FRANCE

Име и адрес на производителя: _____

Les Laboratoires THISSEN
Rue de la Papyree 2-4
1420-BRAINE L'ALLEUD
BELGIUM

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР: No 9600212 / 26.08.1996

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**
26.08.1996

**10. ДАТА НА /ЧАСТИЧНА/ АКТУАЛИЗАЦИЯ НА
ТЕКСТА: 21/10/2002**