

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MUPHORAN, parenteral kullanım için seyreltilen (infüzyon) toz ve çözelti.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Fotemustin 208 mg

Hazırlanan çözelti, 4.16 ml hacmi temsil etmektedir. (4 ml çözelti içinde 200 mg fotemustin).

Yardımcı maddeler (etkisi bilinen):

Çözücü: %80 v/v etanol (veya enjektelerde edilebilen preparatlar için %95 v/v etanol ve su)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Parenteral kullanım için seyreltilen (infüzyon) toz ve çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Disemine malign melanoma (serebral lokalizasyonlar dahil).

Primer malign beyin tümörleri.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bu tedavi sitostatik ilaçların kullanımında deneyimli sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Çözelti kullanımdan hemen önce hazırlanmalıdır.

Fotemustin flakonun içeriği tam olarak ölçülmüş 4 ml steril alkol çözeltisinde çözülür. Daha sonra enjektelerde edilecek doz hesaplanır ve %5'lik izotonik glukoz çözeltisi ile seyreltilerek intravenöz yolla uygulanır.

Hazırlanan çözelti ışıktan korunarak, 1 saat içinde intravenöz yolla uygulanmalıdır.

▪ Tek ajan kemoterapi'de:

- İndüksiyon tedavisi: 1 hafta aralıklarla birbirini izleyen 3 uygulama, daha sonra 4-5 haftalık tedavi aralığı bırakılır.

- İdame tedavisi : her 3 haftada bir uygulama.

Pozoloji: 100 mg/m²

▪ Kombinasyon kemoterapi'de:

- İndüksiyon tedavisinin 3. uygulaması iptal edilir. Doz 100 mg/m² de kalır.

Dakarbazin ile ilgili:

Aynı gün içinde fotemustin, yüksek dozda dakarbazin ile kombine edildiğinde nadir de olsa pulmoner toksisite (yetişkinlerde akut respiratuar distres sendromu) görülmüştür. İki ilaç aynı anda uygulanmamalıdır. (bakınız bölüm 4.5. Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri).

Bu kombinasyon aşağıdaki program dođrultusunda uygulanabilir:

İndüksiyon tedavisi:

- Fotemustin 100 mg/m²/gün, 1. ve 8. günlerde,
- Dakarbazin 250 mg/m²/gün, 15., 16., 17. ve 18. günlerde.

5 hafta tedavisiz dönemi takiben idame tedavisine geçilir.

İdame tedavisi: her 3 haftada bir

- Fotemustin 100 mg/m²/gün, 1. günde,
- Dakarbazin 250 mg/m²/gün, 2, 3, 4 ve 5. günlerde.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan az sayıda hastada standart dozlarda fotemustin kullanıldığında kreatinin veya üre değerlerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Ancak, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların yakından izlenmesi tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği:

Bu ilaç %80 oranında etanol içermektedir. Bu miktar bu tür hastalar gibi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan yüksek riskli hastalarda dikkate alınmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Fotemustinin toksisitesi 60 yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda karşılaştırılmıştır. 60 yaş üzerindeki hastalarda trombopeni (evre 3), lökopeni (evre 3) ve gastrointestinal toksisite (evre 3) anlamlı olarak daha sıktır.

Pediyatrik popülasyon:

Fotemustinin bu popülasyondaki yarar/risk oranı değerlendirilmediğinden çocuk ve adölesanlarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, nitroz ürelere veya bileşiminde bulunan yardımcı maddelere aşırı duyarlılık,
- Hamilelik ve emzirme.
- Sarı humma aşısı ile birlikte (bakınız bölüm 4.5. Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları:

Hazırlanan çözeltinin cilt ve müköz dokulara temasından kaçınılmalıdır. Korunma için çözelti hazırlarken maske-eldiven kullanılması gerekir.

Bulařma durumunda bulaşan kısım derhal bol su ile yıkanmalıdır. Kontamine olmuş materyaller, güvenlik önlemleri içerisinde atılmalıdır.

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar:

Bu ilacın fenitoin, fosfenitoin ve canlı atenüe aşılarla birlikte kullanılması önerilmez.

Önlemler:

Son 4 hafta içinde diğler kemoterapötikleri kullanmış hastalarda MUPHORAN kullanılmaması tavsiye edilir (nitrozoüre kullanılmışsa bu sürenin 6 hafta olması önerilir).

Platelet (trombosit) sayısı $100.000/\text{mm}^3$ ve/veya granülosit sayısı $2.000/\text{mm}^3$ olması halinde MUPHORAN ile tedavi öngörülür.

Her yeni uygulamadan önce, kan değerlerine bakılmalı ve duruma göre doz yeniden ayarlanmalıdır. Aşağıdaki şema rehber olabilir.

Platelet ($/\text{mm}^3$)	Granülosit ($/\text{mm}^3$)	Alım dozu Oranı
$>100\ 000$	> 2.000	100%
$100\ 000 \geq N > 80\ 000$	$2\ 000 \geq N > 1500$	75%
	$1500 \geq N > 1\ 000$	50%
$N \leq 80\ 000$	$\leq 1\ 000$	Tedavinin ertelenmesi

N: Hücre sayısı

İndüksiyon tedavisi ile idame tedavisi arasında 8 haftalık bir süre bırakılması tavsiye edilir. İki idame siklusu arasında 3 haftalık bir süre öngörülür.

Platelet sayısı $100.000/\text{mm}^3$ ve/veya granülosit sayısı $2.000\ \text{m}^3$ olduğu takdirde idame tedavisi öngörülmektedir.

İndüksiyon tedavisi esnasında ve sonrasında karaciğer fonksiyon testi yapılması tavsiye edilir.

Böbrek yetmezliği olan az sayıda hastada standart dozlarda fotemustin kullanıldığında kreatinin veya üre değerlerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Ancak, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların yakından izlenmesi tavsiye edilir.

Fotemustin infüzyonuna başlanılmadan önce ekstrevasyasyonun önlenmesi amacıyla hastalarda infüzyon tüpünün uygun şekilde yerleştirildiği doğrulanır. Ekstrevasyasyon durumunda infüzyon durdurulur, bol miktarda %5'lik glukoz solüsyonu ile (4 ml/dk) ven yıkanır, kol sabitlenir ve infüzyon solüsyonunun dağılımını önlemek için buz torbası ile soğuk uygulanır

Hazırlanan çözelti %80 etanol (alkol) içerir, her 100 mg fotemustin için 1.3 g alkol miktarına tekabül eder, yani 32 ml bira veya 13.3 ml şarap ile eşdeğerdir. Bu miktar alkolik hastalar için tehlikeli olabilir. Hepatik hastalığı veya epilepsisi olan yüksek risk grubu hastalarda bu dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tüm sitotoksiklerde görülen etkileşimler:

Tümoral hastalıklarda yüksek trombotik risk sebebiyle, genellikle antikoagulan tedavi uygulanmaktadır. Oral antikoagulan verilen hastalarda pıhtılaşmanın kişiden kişiye değişmesi ve oral antikoagulanların, antikanser kemoterapi ile önlenemez etkileşimi, INR testlerinin sıklığının artırılmasını zorunlu kılmaktadır.

Kontrendike kombinasyonlar (bakınız bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar):

- Sarıhumma aşısı - yaygın fatal aşı kaynaklı hastalık riski.

- Fenitoin (ve ekstrapolasyon ile fosfenitoin):

Sitostatik etkiden dolayı fenitoinin gastrointestinal emiliminin azalmasıyla, konvülsiyonların başlama riski vardır. Aynı zamanda fenitoin veya fosfenitoinden dolayı hepatik metabolizmanın artışına bağlı olarak toksisitede yükselme riski ve sitotoksik etkide kayıp görülür

- Canlı atenüe aşilar ile (sarıhumma hariç):

Fatal olması mümkün, yaygın aşı kaynaklı hastalık riski.

Bağışıklık sistemi sözkonusu hastalık tarafından zayıflatılmış kişilerde risk yükselmektedir.

Eğer varsa, aktif olmayan bir aşı kullanınız (poliomyelitis).

Dikkatle kullanılması gereken kombinasyonlar:

- İmmünodpresörler

Bağışıklık sistemini aşırı derecede zayıflatır, lenfoproliferasyon riski taşır.

Fotemustin'e özel etkileşimler:

Dikkatle kullanılması gereken kombinasyonlar:

Dakarbazin

Yüksek dozda dakarbazin pulmoner toksisite riski taşır (yetişkinlerde akut solunum distres sendromu). Aynı anda fotemustin ve dakarbazin tedavisi uygulanmamalıdır.

Fotemustin uygulamasından sonra bir hafta ara verip dakarbazin uygulanabilir (bakınız bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MUPHORAN gebelik döneminde ve uygun korunma yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresinde etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar. Erkek hastalar uygun doğum kontrol yöntemlerinin kullanımına dair bilgilendirilmelidir. MUPHORAN'ın kontraseptiflerle etkileşimine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

MUPHORAN'ın hamile kadınlarda kullanımına dair sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Üreme toksisitesine ilişkin hayvan deneyleri yetersizdir. MUPHORAN gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon

MUPHORAN veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlarda/bebeklerde risk dışlanamaz. MUPHORAN laktasyon döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fotemustin ile hayvanlarda tekrarlanan toksisite çalışmaları erkeklerde fertilitenin etkilendiğini göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlaç alkol içermektedir. Araç ve makine kullanma yetisini etkileyebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine dair çalışma yapılmamıştır. Bununla beraber fotemustin kullanımının ardından hemen araç kullanılması tavsiye edilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar sırasında başlıca görülen yan etkiler hematolojiktir ve üç hattı da etkilemiştir. Gecikmiş toksisite şeklinde görülür ve anemi (%14), trombositopeni (%40.3) ve lökopeni (%46.3) ile karakterizedir ve bu durum indüksiyon tedavisinde trombositopeni için 4-5 hafta, lökopeni içinse 5-6 hafta sonra aniden ortaya çıkabilir. Pansitopeni de meydana gelebilir.

Hematopoitik toksisiteyi tetikleyen diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında ve/veya daha önce uygulanan kemoterapiye bağlı olarak hematolojik toksisite artabilir. Yaşlılarda artmış hematolojik ve gastrointestinal toksisite gözlenebilir.

Rapor edilen istenmeyen etkiler organ sınıfı ve aşağıdaki sıklıklara göre MedDRA sistemi ile sınıflandırılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Trombositopeni, lökopeni (grade 3-4). Anemi (grade 3-4).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Geçici ve geri dönüşlü sekel bırakmayan nörolojik rahatsızlıklar (bilinç bozuklukları, parestezi, tat alma duygusunun kaybolması).

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyonu takip eden 2 saat içinde orta şiddette bulantı ve kusma.

Yaygın: İshal, karın ağrısı.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlar, alkalın fosfataz ve bilirubin miktarında geçici, geri dönüşlü ve orta derecede artışlar.

Bilinmiyor: Hepatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Prurit.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Üre miktarında geçici yükselme.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş epizodu, enjeksiyon bölgesinde damarda tahriş.

Solunumla ilgili, torasik ve mediastinal bozukluklar

Dakarbazin ile birlikte kullanımda seyrek olarak pulmoner toksisite (yetişkinlerde akut solunum distres sendromu) görülmüştür (bakınız bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Benign, malign ya da tanımlanmamış neoplazmlar (kistler veya polipler dahil)

Antineoplastik ajanlar, özellikle alkilleyici ajanlar, potansiyel miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi riski ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek kümülatif dozlarda, diğer kemoterapiler ile kombinasyon halinde veya tek başına ve radyoterapi ile birlikte veya hariç olarak MUPHORAN kullanımına ilişkin seyrek olarak vakalar bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bilinen bir antidot yoktur. Hematolojik izleme yapılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: sitostatik (L01AD05) – Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar.

Fotemustin nitrozüre sınıfından sitostatik etkili antikanserojen bir ajandır. Çeşitli deneylerde alkilleyici ve karbamilleyici etkiye sahip antitümöral etkinliği gösterilmiştir. Kimyasal formülü, hücre içerisine girmesini ve kan-beyin bariyerini aşmasını kolaylaştıran alanin bioisoster ihtiva etmektedir. (1 amino etil fosfonik asit).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: İntravenöz yoldan kullanılır.

Dağılım: Kimyasal formülü, hücre içerisine girmesini ve kan-beyin bariyerini aşmasını kolaylaştıran alanin bioisoster ihtiva etmektedir. (1 amino etil fosfonik asit). Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%25-30).

Biyotransformasyon: Molekül hemen hemen tamamıyla metabolize olur.

Eliminasyon: İnsanda, intravenöz uygulamanın ardından, plazma eliminasyon kinetiği mono veya bi-eksponansiyel ile kısa terminal yarı-ömürlüdür. Radyoaktivite ana metabolitleri halinde, başlıca üriner yolla (uygulanan dozun % 50-60'ı) ve daha az oranda dışkı (% 5) ile atılmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fotemustin ile üreme çalışması yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarında ilgili nitrozürelerin teratojenik ve embriyotoksik olduğu gösterilmiştir.

Fotemustin ile ratlarda ve köpeklerde tekrarlanmış doz toksisite çalışmaları erkeklerde fertilitenin etkilendiğini göstermiştir. (ratlarda azospermi, testiküler atrofi)

Fotemustin hem mutajenik (Salmonella tiphimiriium, E.coli ters mutasyon testi) hem de klastojeniktir (fare mikronukleus testi, invitro insan lenfosit testi). Fotemustin hücre transformasyon çalışmalarında (Suriye hamster embriyo hücreleri (BALB/3T3 hücreleri) anlamlı transformasyon etkilerine sahiptir. Fotemustin farelerde kısa dönem kutanöz karsinojenite testlerinde pozitif etki göstermiştir (farelerde sebaköz bez testleri ve epidermal hiperplazi testi).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çözücü: %80 v/v etanol (veya enjekte edilebilen preparatlar için %95 v/v etanol ve su)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay - Işıktan korunmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Işıktan uzakta ve buzdolabında +2°C ile + 8°C arasında muhafaza edilmelidir.

Hazırlanan çözelti derhal kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kahverengi cam flakon ve 4 ml çözelti içeren cam ampul.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kontamine olmuş materyaller ve kullanılmamış çözelti güvenlik önlemleri içerisinde atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA LİSANSI ile

Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.

Beybi Giz Kule, Meydan Sok. No:1 K:22/23/24

34398 Maslak/İSTANBUL

Tel : (0 212) 329 14 00

Fax : (0 212) 290 20 306

8. RUHSAT NUMARASI

93/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 02.11.1993

Son yenileme tarihi: 27.12.2004

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ