

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Fotemustine 208 mg

Bileşen çözelti, 4.16 ml hacmi temsil etmektedir. (4 ml çözelti içinde 200 mg fotemustine).

Yardımcı maddeler:

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 malin melanoma (serebral lokalizasyonlar dahil).

Primer malin beyin tümörleri.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Çözelti kullanımdan hemen önce hazırlanmalıdır.

Fotemustine flakonun içeriği tam olarak ölçülmüş 4 ml steril alkol çözeltisinde çözülür. Daha sonra enjekte 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 fotemustinin, yüksek dozda dakarbazin ile kombine edilmesi nadir de olsa pülmoner toksisite (yetişkinlerde akut respiratuar distress sendromu) görülmüştür. Bu tarz bir uygulamadan kaçınılmalıdır.

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:

- Fotemustine 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

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

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Hamilelik ve emzirme.
- Sarı humma aşısı ile birlikte (bakınız bölüm 4.5. Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri).
- Fotemüstine veya nitrozo-ürelere aşırı duyarlılık

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları:

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

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

Önlemler:

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

Platelet (trombosit) sayısı 100.000/mm³ ve/veya granülosit sayısı 2.000/mm³ olması halinde MUPHORAN ile tedavi öngörülür.

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

Platelet (/mm ³)	Granülosit (/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

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 $2.000/\text{mm}^3$ 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.

Bu ilaç hacmi %80 etanol (alkol) içerir, her 100 mg fotemustine 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:

Tümöral hastalıklarda yüksek trombotik risk sebebiyle, genellikle anti-koagülan tedavi uygulanmaktadır. Bu yayılmalar süresince pıhtılaşmanın kişiden kişiye değişmesi ve oral anti-koagülanların, anti-kanser kemoterapi ile önlenemez etkileşimi, eğer hastaya oral anti-koagülan verilmesi kesinleştiyse, INR testlerinin sıklığının artırılmasını zorunlu kılmaktadır.

Kontrendike kombinasyonlar (bakınız bölüm 4.3. Kontraendikasyonlar):

- Sarıhumma aşısı - yaygın fatal aşılal hastalık riski.

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar (bakınız bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri):

Bu ilaç fenitoin, fosfenitoin ve canlı atenüe aşılal birlikte kullanılması önerilmez.

- Fenitoin (ve ekstrapolasyon ile, fosfenitoin):

Sitostatikden dolayı fenitoinin dijestif emiliminin azalmasıyla, konvülsiyonların başlama riski vardır. Aksi takdirde toksisite yükselme riski ve fenitoin veya fosfenitoin nedeniyle hepatik metabolizmada yükselmeye bağlı olarak sitotoksik etkinliğinde kayıp görülür.

- Canlı atenüan aşılal 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 (poliomyelit).

Dikkatle kullanılması gereken kombinasyonlar:

- İmmüno depresörler

Bağışıklık sistemini aşırı derecede zayıflatır, lenfoproliferasyon riski taşır.

Fotemustine'e özel etkileşimler:

Dikkatle kullanılması gereken kombinasyonlar:

Dakarbazin

Yüksek dozda dakarbazin pülmoner toksisite riski taşır (yetişkinlerde akut solunum distres sendromu). Aynı anda fotemustine ve dakarbazine tedavisi uygulanmamalıdır. Fotemustin uygulamasından sonra bir hafta ara verip dakarbazin uygulanabilir (bakınız bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresinde etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

MUPHORAN gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon

MUPHORAN laktasyon döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlaç alkol içermektedir. Araç ve makine kullanma yetisini etkileyebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar sırasında başlıca yan etkiler hematolojiktir ve üç hattı da etkilemiştir. Bu toksisite gecikmiştir ve anemi (%14), trombositopeni (%40.3) ve lökopeni (%46.3) ile karakterizedir ve bu durum indüksiyon tedavisi esnasında trombositopeni için 4-5 hafta, lökopeni için se 5-6 hafta sonra aniden ortaya çıkabilir.

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 nörolojik rahatsızlıklar (bilinç rahatsızlıkları, parestezi, tat alma duygusunun kaybolması).

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın:

- Enjeksiyonu takip eden 2 saat içinde orta şiddette bulantı ve kusma.

Yaygın:

- İshal, karın ağrısı.

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın:

- Transaminaz alkalın fosfataz ve bilirubin miktarında geçici, geri dönüşlü ve orta derecede artış.

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 yapılan bölgede damarda tahriş.

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

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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bilinen bir antidot yoktur. Hematolojik izleme yapılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:L01AD05 – Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar.

Fotemustine 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: Yoktur. İntravenöz yoldan kullanılır.

Dağılım: Kimyasal formülü, hücre içerisine girmesini ve kan-beyin bariyerini aşmasını kolaylaştıran alanin bioisoster ihtiva etmektedir. (1 amino etil fosfonik asit).

Biyotransformasyon: Molekül hemen hemen tamamıyla metabolize olur.

Eliminasyon: İnsanda, intravenöz uygulamanın ardından, plazma eliminasyon kinetiği mono veya bi-eksponansiyel ile kısa terminal yarı-ömürlüdür. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%25-30). Fotemustine kan-beyin bariyerini geçer.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Uygulanmamaktadır.

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