

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Muphoran 208 mg polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flacone di polvere sterile:

Principio attivo: fotemustina (D.C.I.) mg 208

Eccipienti con effetti noti: alcool etilico

La soluzione ricostituita ha un volume di ml 4,16 (ossia mg 200 di fotemustina in ml 4 di soluzione).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Melanoma maligno disseminato, comprese le localizzazioni cerebrali.
Tumori cerebrali primitivi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Melanoma maligno disseminato, comprese le localizzazioni cerebrali

La posologia generalmente utilizzata è di 100 mg/m².

La soluzione deve essere preparata al momento dell'uso. Allo scopo dissolvere il contenuto del flacone di fotemustina con la fiala da 4 ml di soluzione alcoolica sterile; poi, dopo aver calcolato la dose da somministrare, diluire la soluzione ottenuta in 250 ml fino a 400 ml di una soluzione di glucosio isotonic al 5% da somministrare per infusione endovenosa in un'ora al riparo dalla luce (vedere paragrafo 4.4).

In monochemioterapia:

- terapia d'attacco: 3 somministrazioni consecutive a una settimana d'intervallo l'una dall'altra, seguite da un riposo terapeutico di 4-5 settimane.
- terapia di mantenimento: una somministrazione ogni 3 settimane.

In polichemioterapia: la 3^a somministrazione della terapia d'attacco è soppressa.

Pazienti insufficienti renali: poiché la fotemustina non è eliminata con le urine, non è richiesto alcun aggiustamento posologico.

Pazienti insufficienti epatici: gli intervalli terapeutici devono essere calcolati in base ai risultati dei tests di controllo della funzionalità epatica.

Bambini: in mancanza di dati clinici, l'uso di Muphoran è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

Tumori cerebrali primitivi

La posologia generalmente utilizzata è di 100 mg/m².

La soluzione deve essere preparata al momento dell'uso. Allo scopo dissolvere il contenuto del flacone di fotemustina con la fiala da 4 ml di soluzione alcoolica sterile; poi, dopo aver calcolato la dose da somministrare, diluire la soluzione ottenuta in 250 ml fino a 400 ml di una soluzione di glucosio isotonico al 5% da somministrare per infusione endovenosa in un'ora al riparo dalla luce (vedere: paragrafo 4.4).

In monochemioterapia:

- terapia d'attacco: 3 somministrazioni consecutive a una settimana d'intervallo l'una dall'altra, seguite da un riposo terapeutico di 4-5 settimane.
- terapia di mantenimento: una somministrazione ogni 3 settimane.

In polichemioterapia: 100 mg/m² il primo giorno del ciclo terapeutico, da ripetere successivamente in accordo alla frequenza del ciclo.

Pazienti insufficienti renali: poiché la fotemustina non è eliminata con le urine, non è richiesto alcun aggiustamento posologico.

Pazienti insufficienti epatici: gli intervalli terapeutici devono essere calcolati in base ai risultati dei tests di controllo della funzionalità epatica.

Bambini: in mancanza di dati clinici, l'uso di Muphoran è controindicato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre nitrosouree, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento

In combinazione con i vaccini per la febbre gialla e con vaccini vivi attenuati, (vedere paragrafo 4.5).

Non somministrare in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare ogni forma di contatto (cute, mucose) e di assorbimento della soluzione ricostituita. Si consiglia l'uso di una maschera e di guanti di protezione durante la preparazione della soluzione. In caso di contatto accidentale, lavare abbondantemente con acqua. Il materiale contaminato deve essere eliminato in condizioni di perfetta sicurezza (vedere paragrafo 6.6).

Pazienti anziani:

La tossicità di fotemustina nei pazienti appartenenti a due classi di età (inferiore o superiore a 60 anni) è stata confrontata: nei pazienti di età superiore a 60 anni sono risultate significativamente più frequenti la trombocitopenia (Grado 3), la leucopenia (Grado 3) e la tossicità gastroenterica (Grado 3).

L'uso di questo medicinale non è raccomandato con fenitoina o fosfenitoina (vedere paragrafo 4.5).

Precauzioni per l'uso

Si sconsiglia la somministrazione del prodotto alle persone che hanno ricevuto un trattamento chemioterapico nelle 4 settimane precedenti (6 settimane in caso di trattamento con una nitrosourea).

La terapia può essere intrapresa solo se il numero delle piastrine e/o dei granulociti è accettabile, cioè >100.000/mm³ e 2.000/mm³ rispettivamente.

La conta globulare deve essere effettuata prima di ogni nuova somministrazione successiva alla prima e la dose deve essere adattata alla situazione ematologica del paziente.

Lo schema seguente potrà essere utilizzato come guida:

<i>Piastrine (/mm³)</i>	<i>Granulociti (/mm³)</i>	<i>Percentuale della dose da somministrare</i>
>100.000	>2.000	100%
100.000≥N>80.000	2.000≥N>1.500	75%
	1.500≥N>1.000	50%
≤80.000	≤1.000	rinvio del trattamento

Si raccomanda un intervallo di 8 settimane tra l'inizio della terapia d'attacco e l'inizio della terapia di mantenimento. Si raccomanda inoltre un intervallo di 3 settimane tra due cicli di mantenimento.

Il trattamento di mantenimento può essere eseguito solo quando la conta piastrinica e/o la conta dei granulociti dà valori adeguati: rispettivamente, $\geq 100.000/\text{mm}^3$ e $2.000/\text{mm}^3$.

Un controllo dei parametri di funzionalità epatica è raccomandato sia durante che dopo la fine di ciascun ciclo di chemioterapia.

Prima di procedere alla somministrazione endovenosa del farmaco è opportuno verificare che il paziente abbia un accesso venoso integro, al fine di evitare uno stravasato. In caso di stravasato, fermare immediatamente l'infusione, aspirare la maggiore quantità possibile del volume stravasato e immobilizzare l'arto in posizione sollevata.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il medicinale contiene 80% (v/v) di etanolo (alcol), pertanto in 100 mg di prodotto sono presenti 1,3 g di alcol, pari a 32 ml di birra o a 13,3 ml di vino.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come i pazienti affetti da malattie epatiche o da epilessia.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcol etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni comuni con gli agenti citotossici

A causa dell'aumentato rischio di trombosi, i trattamenti con anticoagulanti sono comunemente utilizzati nei pazienti neoplastici. Se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti orali, l'INR deve essere controllato più di frequente, a causa delle considerevoli variazioni dei parametri emocoagulativi che si verificano nel corso di queste patologie, variazioni che sono influenzate anche dal rischio di interazioni tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia.

Associazioni controindicate:

- Vaccini per la febbre gialla

Rischio di malattia sistemica fatale indotta dal vaccino.

- Vaccini vivi attenuati (eccetto quelli per la febbre gialla)

Rischio di malattia sistemica fatale indotta dal vaccino. Questo rischio è aumentato nei soggetti immunodepressi a causa della malattia sottostante.

Laddove esistano (ad es. antipoliomielite), si utilizzino vaccini inattivati.

Associazioni non raccomandate:

- Fenitoina (e, per estrapolazione, fosfenitoina)

Rischio di convulsioni, dovute ad una diminuzione dell'assorbimento della fenitoina a livello gastrointestinale, provocata dall'agente citotossico. Rischi di aumento della tossicità o di riduzione di efficacia dell'agente citotossico, legati ad un aumento del suo metabolismo epatico indotto dalla fenitoina o dalla fosfenitoina.

Associazioni da valutare con attenzione

- Immunosoppressori

Grave immunosoppressione, con rischio di linfoproliferazione.

Interazioni specifiche di Fotemustina

Associazioni da attuare con cautela

- Dacarbazina

Con alti dosaggi di dacarbazina: rischio di tossicità polmonare (sindrome da distress respiratorio acuto nell'adulto - ADRS) (vedere paragrafo 4.8).

Evitare la somministrazione contemporanea di questi due medicinali.

Tra l'ultima somministrazione di Muphoran e il primo giorno di trattamento con dacarbazina è necessario un intervallo di una settimana.

La somministrazione dei due farmaci nello stesso giorno deve essere pertanto evitata.

L'associazione deve essere fatta secondo lo schema di seguito riportato:

fotemustina 100 mg/m²/die nei giorni 1 e 8.

dacarbazina 250 mg/m²/die nei giorni 15,16,17 e 18.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo. Gli uomini devono essere avvisati di non avere figli durante il trattamento e devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo (vedere paragrafo 5.3).

Muphoran è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

Fertilità

Studi di tossicità a dose ripetute negli animali hanno dimostrato che la fotemustina può influenzare la fertilità nei maschi (vedere paragrafo 5.3).

I pazienti che desiderano concepire un figlio devono essere avvisati di richiedere una consulenza riproduttiva e la crio-conservazione dell'ovulo o dello sperma prima di iniziare il trattamento con fotemustina.

Gravidanza

I dati sull'uso di Muphoran nelle donne in gravidanza sono assenti o limitati. Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Muphoran è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se la fotemustina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno.

Non si può escludere un rischio per il lattante.

L'uso di Muphoran è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, non è consigliabile guidare subito dopo la somministrazione di Muphoran.

4.8 Effetti indesiderati

I principali effetti indesiderati manifestatisi nel corso degli studi clinici sono di natura ematologica e possono influenzare le tre linee cellulari ematiche. La tossicità ematologica è ritardata, ed è caratterizzata da anemia (14%) oltre che da trombocitopenia (40,3%) e leucopenia (46,3%) i cui picchi si verificano rispettivamente 4-5 settimane e 5-6 settimane dopo la prima dose della terapia d'attacco. La leucopenia può essere accompagnata da rischio di sepsi. Può verificarsi anche pancitopenia.

Il rischio di tossicità ematologica può essere aumentato in caso di pregressa chemioterapia e/o dalla associazione con altri farmaci in grado d'indurre tossicità emopoietica.

Un aumento della tossicità ematologica e gastro-intestinale può essere osservata negli anziani.

Le seguenti reazioni avverse osservate durante il trattamento con Muphoran vengono qui elencate secondo la loro frequenza, riportando per prime le reazioni avverse più frequenti, e mediante l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto comuni: trombocitopenia, leucopenia (grado 3-4), anemia (grado 3-4)

Patologie del sistema nervoso:

Non comuni: disturbi neurologici transitori e reversibili (disturbi della coscienza, parestesie, ageusia)

Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: nausea e vomito nelle due ore successive all'infusione

Comuni: diarrea, dolore addominale

Patologie renali e urinarie:

Non comune: aumento transitorio di urea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: episodi febbrili, flebite (gonfiore, dolore, arrossamento della vena) e iperpigmentazione al sito d'iniezione in caso di stravasamento (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazioni isolate di flebite da stravasamento al sito di iniezione

Patologie epatobiliari:

Molto comuni: aumenti moderati, transitori e reversibili delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina

Non nota: epatite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Rari casi di tossicità polmonare (sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto - ADRS) sono stati osservati in associazione con la dacarbazina (vedere paragrafo 4.5).

Non nota: tossicità polmonare (pneumopatia interstiziale) è stata segnalata con fotemustina.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

Gli agenti antineoplastici e in particolare gli agenti alchilanti sono stati associati a potenziale rischio di sindrome mielodisplasica e di leucemia mieloide. In seguito a trattamenti con alti dosaggi cumulativi di Muphoran, da solo o in combinazione con altri chemioterapici o con radioterapia, sono stati riportati rari casi di tali patologie.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio si raccomanda di intensificare i controlli ematologici. Non si conoscono antidoti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente alchilante – appartenente alla famiglia delle nitrosouree – CODICE ATC: L01AD05

La fotemustina è un agente citostatico antimitotico della famiglia delle nitrosouree, ad azione alchilante e carbamilante, con un ampio spettro d'attività antitumorale a livello sperimentale.

La sua formula chimica contiene un bioisostero dell'alanina (acido amino-1 etilfosfonico) che ne facilita la penetrazione cellulare e il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica.

In conseguenza delle azioni alchilante e carbamilante, la fotemustina esercita una potente azione citostatica sulle cellule in mitosi, provocando un accumulo di cellule in fase G2M.

La fotemustina non ha alcuna attività di inibizione a livello epatico e polmonare o, a livello renale, sulla glutazione riduttasi. In studi di immunotossicità ha mostrato una scarsa attività NK cellulare.

Gli studi clinici condotti nell'indicazione "Melanoma maligno disseminato" hanno dimostrato l'efficacia della fotemustina sia in termini di percentuale di risposta che di durata della risposta e attraverso i risultati ottenuti nelle metastasi a localizzazione cerebrale.

La percentuale di risposta (tutti i siti) è del 20%, con una durata media della risposta variabile tra 18 e 26 settimane. Nelle metastasi cerebrali la percentuale di risposta è del 23%, con una durata media di risposta di 11 settimane (range: da 2 a 25 mesi).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo, dopo infusione endovenosa, i livelli plasmatici diminuiscono rapidamente e dopo 3 ore il farmaco non è più rilevabile nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso (25-30%). La fotemustina attraversa la barriera emato-encefalica. La cinetica d'eliminazione plasmatica è mono o bi-esponenziale con un'emivita terminale breve. La molecola è quasi interamente metabolizzata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La fotemustina è sia mutagena (test di mutazione inversa di Salmonella typhimurium ed Escherichia coli) che clastogena (induce un'anomalia o un'alterazione nella struttura del cromosoma – test del micronucleo nel topo, test in vitro su linfociti umani).

La fotemustina ha manifestato importanti effetti nei test di trasformazione cellulare (cellule embrionali di hamster siriano, BALB/3T3).

Fotemustina è risultata carcinogena in test a breve termine sulla cute di topo (test sulle ghiandole sottocutanee e di iperplasia cutanea).

La fotemustina non è stata sottoposta a studi sulla riproduzione. In ogni caso, in studi su animali le nitrosouree hanno dimostrato effetto teratogeno ed embriotossico.

Studi di tossicità per dosi ripetute condotti nel ratto e nel cane hanno dimostrato che fotemustina riduce la fertilità maschile (azospermia, atrofia dei testicoli nel ratto).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcol etilico a 95°, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

La polvere del flacone ha validità 2 anni, se conservato in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2°C e +8°C e al riparo dalla luce.

La soluzione ricostituita deve essere preparata immediatamente prima dell'impiego. Se necessario, può essere conservata per 8 ore a temperatura inferiore a 25°C e al riparo dalla luce, oppure per 72 ore in frigorifero.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2°C e +8°C e al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun astuccio di cartone contiene un flacone di vetro scuro con la polvere liofilizzata sterile e una fiala con la soluzione solvente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Evitare ogni forma di contatto (cute, mucose) e di assorbimento della soluzione ricostituita. Si consiglia l'uso di una maschera e di guanti di protezione durante la preparazione della soluzione. In caso di contatto accidentale, lavare abbondantemente con acqua. Il materiale contaminato deve essere eliminato in condizioni di perfetta sicurezza.

Preparare la soluzione estemporaneamente. Dissolvere il contenuto del flacone di fotemustina con i 4 ml di soluzione alcolica sterile della fiala poi, dopo aver calcolato la dose da iniettare, diluirla in una soluzione isotonica glucosata al 5%.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 - Suresnes Cedex
Francia

Concessionario per la vendita:

Servier Italia S.p.A.
Via Luca Passi, 85
00166 - Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

029376011 - 208 mg polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa - 1 flacone + fiala solvente

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 06/04/2001
Data Rinnovo: 10/12/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco