

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO
(ficha técnica)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MUSTOFORAN

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Fotemustina (DCI).....208 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión.

4. DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Melanoma maligno diseminado, incluidas las localizaciones cerebrales, para administración en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

La posología recomendada con fotemustina es de 100 mg/m².

Para preparar la solución para perfusión, reconstituir el vial de fotemustina con la ampolla de 4 ml de solución alcohólica estéril y a continuación, después del cálculo de la dosis para inyectar, diluir en 250 a 400 ml de solución glucosada isotónica al 5% para la administración en perfusión intravenosa de una hora (Ver Instrucciones de uso y manipulación).

En monoquimioterapia simple el tratamiento comprende:

- ⇒ un tratamiento de inducción: tres administraciones consecutivas con una semana de intervalo, seguidas de un reposo terapéutico de 4 a 5 semanas,
- ⇒ un tratamiento de mantenimiento: una administración cada 3 semanas.

Insuficiencia renal: no se precisan ajustes de dosis, ya que fotemustina no es eliminada en la orina.

Insuficiencia hepática: espaciar las dosis en función de las pruebas de función hepática.

Niños: no se ha efectuado ningún estudio en niños, por lo que no se recomienda la utilización de fotemustina en niños.

4.3. Contraindicaciones

Contraindicado en embarazo y lactancia.

Fotemustina está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad a este fármaco o a otra nitrosourea relacionada.

4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Se recomienda no administrar el producto a personas que hayan recibido quimioterapia en las 4 semanas anteriores (ó 6 semanas en caso de tratamiento anterior con nitrosourea).

El tratamiento puede ser considerado únicamente cuando el número de plaquetas y/o granulocitos es aceptable, con valores mínimos de 100.000/mm³ y 2.000/mm³ respectivamente. Se realizarán frecuentes recuentos sanguíneos (en particular antes de cada nueva administración) y las dosis se ajustarán en función del estado hematológico.

El esquema siguiente podrá servir de guía:

TRAS LA PRIMERA DOSIS		PORCENTAJE DE LA PRIMERA DOSIS QUE DEBE SER ADMINISTRADO EN LAS SIGUIENTES DOSIS
Plaquetas (/mm ³)	Granulocitos (/mm ³)	
> 100.000	> 2.000	100%
100.000 > N > 80.000	2.000 > N > 1.500	75%
	1.500 > N > 1.000	50%
N < 80.000	< 1.000	Posponer el tratamiento

Se recomienda un intervalo de 8 semanas entre el comienzo del tratamiento de inducción y el comienzo del tratamiento de mantenimiento.

Se recomienda un intervalo de 3 semanas entre dos ciclos de terapia de mantenimiento.

Se recomienda efectuar un control de los parámetros biológicos y hepáticos después de cada ciclo de quimioterapia.

Antes de comenzar la perfusión con fotemustina, comprobar que la colocación de la vía venosa del paciente es adecuada para evitar la extravasación.

En caso de extravasación, lavar abundantemente la vena con solución glucosada al 5% (4 ml/min), inmovilizar el miembro y dejar enfriar con una bolsa de hielo para evitar la difusión de la solución de perfusión.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

In vitro: No se ha observado interacción a nivel de la fijación proteica con: Cisplatino y Metaclopramida.

Se han observado algunos casos de toxicidad pulmonar (síndrome de distrés respiratorio del adulto) cuando se administró fotemustina simultáneamente, en el mismo día, con una dosis alta de dacarbazina, probablemente debido a la inhibición de la 06-alquil-transferasa. Debe evitarse esta combinación en el mismo día.

4.6. Embarazo y Lactancia

Véase el apartado Contraindicaciones.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Es improbable que MUSTOFORAN interfiera sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria .

4.8. Reacciones adversas

Principalmente: durante los ensayos clínicos, se ha observado toxicidad hematológica retardada, caracterizada por una trombocitopenia (40,3%) y una leucopenia (46,3%) cuyo nadir tiene lugar 4 a 5 semanas y 5 a 6 semanas respectivamente tras la primera administración. La leucopenia puede ir acompañada de riesgo de sepsis.

La hematotoxicidad puede ser aumentada en caso de quimioterapia anterior y/o de asociación a medicamentos susceptibles de inducir una toxicidad hematopoyética.

Se pueden observar:

- ⇒ náuseas y vómitos moderados en las 2 horas que siguen a la inyección (46,7%),
- ⇒ elevaciones moderadas, transitorias y reversibles de las transaminasas, fosfatasas alcalinas y bilirrubina (29,5%).

En raras ocasiones (entre 0,5 y 4% de los casos) se observaron durante los ensayos clínicos:

- ⇒ flebitis y pigmentación en el punto de inyección (2,9%),
- ⇒ episodio febril (3,3%),
- ⇒ prurito (0,7%),
- ⇒ dolores abdominales (1,3%),
- ⇒ diarreas (2,6%),
- ⇒ elevación transitoria de la urea plasmática,
- ⇒ perturbaciones neurológicas transitorias y reversibles (perturbaciones de la consciencia, parestesias, pérdida del gusto) (0,7%).
- ⇒ síndrome de distrés respiratorio del adulto (ver sección “Interacción con otros medicamentos”)
- ⇒ flebitis en caso de extravasación (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Se han comunicado casos de síndrome mielodisplásico y leucemia en pacientes que habían seguido tratamiento a largo plazo con una nitrosourea.

4.9. Sobredosificación

En caso de sobredosificación aumentar la vigilancia hematológica.

No existe antídoto conocido.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

La fotemustina es un antineoplásico citostático de la familia de las nitrosoureas, de efecto alquilante y carbamoilante, con un espectro de actividad antitumoral muy amplio.

Su fórmula química incluye un bioisoéster de la alanina (aminoácido-1 etilfosfónico) con el fin de facilitar la penetración celular y el paso de la barrera hematoencefálica.

Como resultado de su efecto alquilante y carbamoilante, ejerce una actividad citostática sobre el ciclo celular induciendo la acumulación de células en la fase G2M.

No tiene ninguna actividad inhibitoria de la glutation reductasa hepática, pulmonar o renal. Los estudios de inmunotoxicidad demostraron escasa actividad celular NK.

En el hombre los estudios clínicos en la indicación "melanoma maligno diseminado" han demostrado la eficacia de fotemustina tanto en términos de respuesta, duración de la misma y resultados obtenidos en los lugares metastásicos cerebrales.

La tasa de respuesta (en todas las localizaciones) es 20% con una duración mediana de la respuesta de 18 a 26 semanas.

La tasa de respuesta en metástasis cerebrales es 23% con una duración mediana de la respuesta de 11 semanas (intervalo: de 2 meses a 25 meses).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En el hombre, tras perfusión intravenosa, los niveles plasmáticos decrecen rápidamente y 3 horas después ya no puede ser detectada la molécula en sangre. La fijación a las proteínas plasmáticas es baja (25 a 30%). La fotemustina atraviesa la barrera hematoencefálica.

La molécula es prácticamente metabolizada en su totalidad.

La cinética de eliminación plasmática es mono o bi-exponencial con una semi vida terminal corta. Tras la administración de la droga marcada con C14 la radioactividad se elimina lentamente con una semi vida de 83 horas. Entre el 50 y el 60% de la radioactividad administrada se detecta en la orina, entre el 30 y el 40% de la misma durante las primeras 24 horas, pero la molécula intacta no es detectada en orina. El 5% de la radioactividad es eliminado por las heces y menos de un 0,2% en forma de CO₂ espirado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los hallazgos observados en animales se corresponden con los encontrados en humanos.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Los viales de Mustoforan no contienen excipientes. Cada envase contiene una ampolla de disolvente para la reconstitución del vial, que contiene:

- alcohol etílico de 95°: 3,35 ml.
- agua para inyección c.s.p. 4 ml.

6.2. Incompatibilidades

No se han observado interacciones relevantes entre la fotemustina y el alcohol 80% (es decir, 3,35 ml de alcohol etílico de 95° y agua para inyección c.s.p. 4 ml) con el material de envasado: no se observa interacción del alcohol 80% con la jeringuilla, ni de la solución reconstituida con el tapón del vial, ni de la solución para perfusión en glucosa al 5% con vidrio, PVC y polipropileno.

6.3. Período de validez

Viales: 2 años.

Soluciones reconstituidas y diluidas:

La solución reconstituida debe prepararse inmediatamente antes de su administración. En caso necesario, se puede conservar durante 8 horas por debajo de 25°C protegida de la luz o durante 72 horas en frigorífico.

La solución diluida en glucosa al 5%, con una concentración entre 0,5 y 2 mg/ml, puede conservarse durante 8 horas por debajo de 25°C protegida de la luz o durante 72 horas en frigorífico. A mayores concentraciones (entre 2 y 4 mg/ml), el tiempo límite para el uso de la solución es 4 horas por debajo de 25°C protegida de la luz.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el refrigerador entre +2°C y +8°C y protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Cada envase de cartón contiene un vial de vidrio ámbar de 10 ml conteniendo 208 mg de fotemustina y una ampolla de disolvente de 5 ml conteniendo 3,35 ml de alcohol etílico de 95° y agua para inyección c.s.p. 4 ml.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Recomendaciones para la seguridad en la manipulación:

Evitar todo contacto cutáneo, con mucosas y toda absorción oral de la solución reconstituida. Se aconseja la utilización de una mascarilla, gafas de seguridad, guantes y ropa protectora durante la preparación de la solución. En caso de salpicadura, lavar abundantemente con agua.

La preparación de las soluciones reconstituida y diluida debe realizarse en una unidad aislada provista de las medidas adecuadas de seguridad.

Fotemustina, en solución, debe manipularse utilizando bandejas para prevenir la contaminación de las superficies.

Preparación para la administración intravenosa:

1. Preparación de la solución reconstituida (50 mg/ml de fotemustina):

Disolver el contenido del vial de fotemustina con la ampolla de 4 ml de solución alcohólica estéril, la solución así reconstituida representa un volumen de 4,16 ml correspondiendo a 200 mg de fotemustina en 4 ml de solución (50 mg de fotemustina/ml).

2. Preparación de la solución de perfusión:

A continuación, después del cálculo de la dosis a administrar, diluir la solución reconstituida en 250 a 400 ml de solución glucosada isotónica al 5% para la administración en perfusión intravenosa.

La solución preparada debe ser utilizada al resguardo de la luz, por vía intravenosa en perfusión de una hora de duración

Observación: En caso de vertido de la solución de fotemustina durante su preparación, lavar con la solución descontaminante las superficies que hayan entrado en contacto. Utilizar 20 ml de solución descontaminante (solución de hidróxido sódico 1N en alcohol: alcohol etílico 95% v/v o alcohol desnaturalizado) por gramo de fotemustina. La solución descontaminante es cáustica: evitar el contacto con la piel.

Todos los materiales utilizados para la administración o limpieza deben ser colocados en bolsas desechables para su incineración.

6.7. Nombre y domicilio del titular de la autorización

Laboratorios Servier, S.A.
Avda. de los Madroños 33
28043 Madrid

Precios autorizados

-PVL: 458,75 euros
-PVP: 504,66 euros
-PVP iva: 524,85 euros

Condiciones de prescripción y dispensación:

Con receta médica. Especialidad de Uso Hospitalario.

Comercializado por:

ITALFARMACO S.A
San Rafael, 3 · 28108 Alcobendas (Madrid)
Teléfono: 91 657 23 23
Fax (pedidos): 91 657 23 63
E-mail: italfarmaco@itfsp.com