



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (ficha técnica)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MUSTOFORAN

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Fotemustina (DCI).....208 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

-Hipersensibilidad a Fotemustina, o a alguno de los excipientes o a otra nitrosourea.

-Embarazo y lactancia.

-Fotemustina está contraindicada en asociación con la vacuna contra la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

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 (ver sección 6.6).

No se recomienda el uso de este medicamento con vacunas atenuadas, fenitoína o fosfenitoína (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 80% (v/v) de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 1,3 g por 100 mg de fotemustina. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Precauciones de empleo

Este producto no debe administrarse a personas que hayan recibido quimioterapia en las 4 semanas anteriores (ó 6 semanas en caso de tratamiento anterior con una nitrosourea).

El tratamiento debe únicamente considerarse 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 (/mm³)	Granulocitos (/mm³)	
> 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.

Interacciones comunes a citotóxicos

Los tratamientos anticoagulantes se usan frecuentemente en neoplasias debido al riesgo aumentado de trombosis. Si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, se deberá revisar el INR más frecuentemente debido a la variación considerable en la coagulación sanguínea que existe durante el curso de éstas enfermedades, la cual se complica por el riesgo existente de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica.

Asociaciones contraindicadas (ver sección 4.3):

-Vacuna contra la fiebre amarilla

Riesgo de enfermedad multiorgánica mortal inducida por la vacuna.

Asociaciones no recomendadas (ver sección 4.4):

-Fenitoína (y, por extrapolación, fosfenitoína)

Riesgo de crisis convulsivas debido a una disminución en la absorción gastrointestinal de fenitoína como monofármaco por el agente citotóxico, o riesgo de aumento de toxicidad o pérdida de eficacia del agente citotóxico por un aumento de su metabolismo hepático por fenitoína o fosfenitoína.

-Vacunas atenuadas (excepto la vacuna contra la fiebre amarilla, cuya asociación está contraindicada).

Riesgo de enfermedad multiorgánica inducida por la vacuna, que puede ser mortal. Este riesgo es mayor en pacientes que ya están inmunodeprimidos debido a la enfermedad subyacente.

Usar una vacuna inactivada siempre que ésta exista (poliomielitis).

Asociaciones a considerar:

-Inmunodepresores

Inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Interacción específica a Fotemustina

Asociaciones que requieren precauciones especiales de empleo:

-Dacarbazina

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

MUSTOFORAN está contraindicado durante el embarazo y lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos, las principales reacciones adversas han sido hematológicas y podrían afectar a 3 líneas sanguíneas. Se ha observado una toxicidad hematológica retardada, caracterizada por anemia (14%), trombocitopenia (40,3%) y 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. Puede producirse pancitopenia.

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

Las siguientes reacciones adversas se observaron durante el tratamiento con Fotemustina y se clasifican según las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes:

trombocitopenia, leucopenia (grado 3-4)

anemia (grado 3-4)

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: perturbaciones neurológicas transitorias y reversibles (perturbaciones de la consciencia, parestesias, pérdida del gusto)

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas y vómitos en las 2 horas que siguen a la inyección,

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: elevación transitoria de la urea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Frecuentes: episodio febril, irritación de la vena en el punto de inyección.

Trastornos hepatobiliares:

Muy frecuentes: elevaciones moderadas, transitorias y reversibles de las transaminasas, fosfatasas alcalinas y bilirrubina.

Se han observado raros casos de toxicidad pulmonar en asociación con dacarbazina (síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto) (ver sección 4.5).

Los agentes antineoplásicos y en particular los agentes alquilantes se asociaron a un riesgo potencial de síndrome mielodisplásico y de leucemia mieloide aguda. A dosis altas acumuladas, se notificaron raros casos con Fotemustina, en asociación o no con otros quimioterápicos, con o sin radioterapia.

4.9. Sobredosis

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 glutatión 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 FARMACÉUTICOS

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 aplicable.

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 nevera (entre 2°C y 8°C) y protegido de la luz.

La solución reconstituida debe usarse inmediatamente.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:

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.

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.



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
62.561

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN
05/11/99

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2011