

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
МЮСТОФОРАН® (MUSTOPHORAN®)

Регистрационный номер: П N 014231/01

Торговое название: Мюстофоран®

Международное непатентованное название: фотемустин (fotemustine)

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон с порошком содержит:

активное вещество: фотемустин 208 мг

вспомогательные вещества: нет

1 ампула с растворителем содержит: этанол 96 % - 3.35 мл, вода для инъекций – достаточное количество до объема 4 мл.

Описание

Порошок светло-желтого цвета. Растворитель: прозрачный, бесцветный раствор, имеющий характерный запах этанола.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - алкилирующее соединение

Код АТХ: L01A D05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фотемустин является цитостатическим антимиотическим препаратом из группы нитрозомочевины, обладающим алкилирующим и карбамилирующим действием. Выраженная противоопухолевая активность фотемустина была подтверждена экспериментально.

В состав молекулы фотемустина входит биоизостер аланина (амино-1-этилфосфоновая кислота), который способствует проникновению препарата в клетки и прохождению через гематоэнцефалический барьер.

Фармакокинетика

После внутривенной инфузии, кинетика элиминации препарата из плазмы носит моно- или биэкспоненциальный характер с коротким периодом полувыведения.

Препарат практически полностью метаболизируется. Связывание с белками плазмы низкое (25-30 %). Фотемустин проникает через гематоэнцефалический барьер.

Показания к применению

- Диссеминированная злокачественная меланома, включая метастазы в головной мозг.

- Злокачественные опухоли головного мозга.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к фотемустину, или препаратам группы производных нитрозомочевины, или к любому из вспомогательных веществ.
- Женщины с детородным потенциалом, не соблюдающие надежных мер контрацепции.
- Беременность и период кормления грудью.
- Комбинированное применение с вакциной против желтой лихорадки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

Применение у детей и подростков

Не рекомендуется применять препарат у детей и подростков до 18 лет поскольку эффективность и безопасность для данной возрастной группы не установлены.

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью пациентам, страдающим алкоголизмом, пациентам с заболеваниями печени и эпилепсией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные по применению препарата Мюстофоран[®] беременными женщинами ограничены. Данные исследований на животных недостаточны для оценки репродуктивной токсичности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выводится ли фотемустин или его метаболиты с грудным молоком у человека. В связи с чем, нельзя исключать риск нежелательного воздействия для новорожденных/грудных детей.

Мюстофоран[®] противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

Исследования токсичности на животных выявили воздействие фотемустина на фертильность мужских особей.

Способ применения и дозы

- Во избежание экстравазации, перед введением фотемустина удостоверьтесь, что игла для внутривенного введения правильно введена в вену. В случае экстравазации остановите инфузию, удалите содержимое экстравазата настолько, насколько это возможно и зафиксируйте конечность в приподнятом состоянии.
- При монотерапии препарат применяют в качестве индукционной терапии в дозе 100 мг/м² в 1, 8 и 15 дни. Аналогичные курсы повторяют с интервалом в 4-5 недель.
- В качестве поддерживающей терапии Мюстофоран[®] вводят в той же дозе 1 раз в 3 недели.
- В составе комбинированной химиотерапии препарат вводят в дозе 100 мг/м² в 1 и 8 дни.

У больных, получающих Мюстофоран[®], перед каждым введением необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови. В случае развития гематологической токсичности доза препарата Мюстофоран[®] может быть уменьшена, либо введение препарата следует отложить в соответствии со следующей схемой:

Абсолютное количество гранулоцитов (в 1 мкл)	Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от стандартной рекомендуемой дозы
> 2000 и	> 100000	100 %
$2000 \geq N > 1500$	$100\ 000 \geq N > 80000$	75 %
$1500 \geq N > 1000$		50 %
≤ 1000	$N \leq 80\ 000$	Отложить введение

- **Применение в комбинации с дакарбазином**

При введении фотемустина и дакарбазина в высоких дозах в течение одних суток были отмечены случаи легочной токсичности в отношении органов дыхания (респираторный дистресс-синдром взрослых).

Следует избегать одновременного применения дакарбазина и фотемустина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

При необходимости комбинированного применения этих препаратов рекомендуется следующий режим терапии:

Индукционная терапия:

- фотемустин в дозе 100 мг/м² в 1 и 8 дни,
- дакарбазин в дозе 250 мг/м² в 15, 16, 17 и 18 дни.

Затем следует сделать 5-недельный перерыв в лечении.

Поддерживающая терапия: каждые 3 недели

- фотемустин в дозе 100 мг/м² в день 1,
- дакарбазин в дозе 250 мг/м² во 2, 3, 4 и 5 дни.

Инструкция по разведению препарата

Раствор следует готовить непосредственно перед введением и использовать сразу же после приготовления.

Содержимое флакона растворяют в 4 мл прилагаемого растворителя и перемешивают в течение 2-3 минут до полного растворения порошка. Для приготовления инфузионного раствора необходимую дозу далее разводят в 250 мл 5 % раствора декстрозы (у больных, страдающих сахарным диабетом, в качестве раствора для разведения можно использовать 0,9 % раствор натрия хлорида). Полученный раствор вводят внутривенно капельно в течение 1 часа, защищая от света (флакон с раствором помещают в непрозрачный чехол).

Побочное действие

Наиболее часто в клинических исследованиях отмечались побочные эффекты со стороны системы кроветворения. Данные токсические эффекты фотемустина были отсроченными и проявлялись анемией (14 %), тромбоцитопенией (40,3 %) и лейкопенией (46,3 %) и достигали максимальной выраженности на 4-5 и 5-6 неделях после начала индукционной терапии. Также возможно развитие панцитопении.

Гематологическая токсичность на фоне приема фотемустина может усиливаться в случае предшествующей химиотерапии и/или комбинированной терапии с другими препаратами, оказывающими токсическое действие на систему кроветворения.

У пациентов пожилого возраста могут отмечаться более выраженные токсические эффекты в отношении системы кроветворения и желудочно-кишечного тракта.

Частота побочных реакций, которые были отмечены на фоне терапии фотемустинном, приведена в виде следующей градации: очень часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны органов кроветворения

Очень часто: тромбоцитопения, лейкопения (3-4 степени), анемия (3-4 степени).

Со стороны пищеварительной системы

Очень часто: тошнота и рвота, развивающиеся в течение 2 ч после начала введения препарата; преходящее умеренное обратимое повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови.

Часто: диарея, боль в животе.

Неуточненной частоты: гепатит.

Со стороны нервной системы

Нечасто: преходящие неврологические симптомы (нарушение сознания, парестезии, потеря вкусовой чувствительности).

Со стороны мочевыделительной системы

Нечасто: преходящее повышение концентрации мочевины в сыворотке крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожный зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: лихорадка, флебит (отек, боль, покраснение над поврежденной веной) в месте введения препарата, в случае экстравазации (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

Со стороны дыхательной системы

При одновременном введении с дакарбазином были отмечены редкие случаи токсичности в отношении органов дыхания (респираторный дистресс-синдром взрослых) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

При применении фотемустина, также, описана токсичность в отношении дыхательной системы (интерстициальная пневмопатия).

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)

Применение противоопухолевых препаратов, и особенно – алкилирующих соединений, сопряжено с риском развития миелодиспластического синдрома и острого миелолейкоза. Редкие случаи таких осложнений были описаны при использовании фотемустина в высоких кумулятивных дозах в режиме монотерапии и в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, в сочетании с лучевой терапией и без нее.

Передозировка

Специфические антитоды при передозировке Мюстофорана® не известны. Лечение заключается в прекращении введения препарата и проведении поддерживающей терапии при усиленном контроле гематологических показателей.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Исследований взаимодействия препарата Мюстофоран® с другими лекарственными средствами не проводилось.

Взаимодействие, характерное для цитотоксических препаратов

У пациентов со злокачественными новообразованиями повышен риск развития тромбоза, поэтому им часто назначают антикоагулянты. На фоне приема антикоагулянтов следует более

часто контролировать показатель международного нормализованного отношения (МНО), поскольку у таких пациентов отмечается вариабельность показателей свертывающей способности крови, которая осложняется риском взаимодействия антикоагулянтов для приёма внутрь и противоопухолевых средств.

Комбинации препаратов, применение которых противопоказано

- Вакцина против желтой лихорадки

Риск развития фатальных системных поствакцинальных осложнений (см. раздел «Противопоказания»).

Нежелательные комбинации препаратов

- Фенитоин (и, предположительно, фосфенитоин): риск развития судорог, т.к., при одновременном применении, из-за снижения абсорбции на уровне пищеварительного тракта, концентрация фенитоина/фосфенитоина в сыворотке крови может снижаться. Имеется риск увеличения токсичности или снижения эффективности фотемустина, ввиду повышения активности его метаболизма в печени, вызванного фенитоином/фосфенитоином.
- Живые и ослабленные вакцины (кроме вакцины против желтой лихорадки): риск развития системных заболеваний, индуцированных вакцинами, с возможным летальным исходом. Риск выше у пациентов имеющих иммунодепрессивные состояния, вызванные имеющимися заболеваниями. Для вакцинации таких пациентов следует использовать инактивированные вакцины, если они имеются, (например, вакцина против полиомиелита).

Комбинации препаратов, применение которых требует осторожности

Иммунодепрессанты–выраженное угнетение иммунной системы и риск лимфопротиферации.

Взаимодействие, специфичное для фотемустина

Комбинации препаратов, применение которых требует осторожности

- **Дакарбазин**

При введении фотемустина и дакарбазина в высоких дозах в течение одних суток были отмечены случаи легочной токсичности в отношении органов дыхания (респираторный дистресс-синдром взрослых). Следует избегать одновременного применения дакарбазина и фотемустина. Рекомендуемый интервал между введением последней дозы фотемустина и первой дозы дакарбазина составляет 1 неделю (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Особые указания

- Лечение препаратом Мюстофоран® следует проводить только под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.
- Если после предшествующего лечения цитостатическими средствами прошло менее 4 недель (а в случае лечения препаратами нитрозомочевины– 6 недель), препарат назначать не рекомендуется.
- Назначать лечение препаратом Мюстофоран® можно проводить только при количестве тромбоцитов в периферической крови не менее 100 000/мкл и гранулоцитов – не менее 2000/мкл.
- Анализ крови следует проводить перед каждым очередным введением препарата с соответствующей коррекцией дозы в зависимости от гематологических показателей (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Между началом индукционной терапии и началом поддерживающей терапии рекомендуется интервал - 8 недель. Между двумя циклами поддерживающей терапии рекомендуемый интервал - 3 недели.

- Назначение поддерживающей терапии возможно, если количество тромбоцитов в периферической крови не менее 100 000/мкл и гранулоцитов – не менее 2000/мкл.
- Рекомендуется регулярно проводить оценку показателей функции печени во время и после индукционной химиотерапии.
- Мюстофоран® противопоказан в период беременности, а также, женщинам с детородным потенциалом, не соблюдающим надежных мер контрацепции (см. раздел «Противопоказания»).
- Мужчины и женщины с детородным потенциалом во время и не менее 6 месяцев после окончания лечения фотемустинном, должны использовать надежные меры контрацепции
- При работе с препаратом Мюстофоран® следует соблюдать необходимые правила использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Беременным женщинам работать с препаратом Мюстофоран® запрещено. При работе с препаратом рекомендовано использование латексных перчаток и масок. В случае попадания раствора на кожу или слизистые оболочки эти участки следует тщательно промыть водой с мылом. В случае попадания препарата в глаза их следует промыть большим количеством воды. Следует избегать вдыхания препарата.
- Препарат содержит 80 % раствор этанола, т.е. 1,3 г этанола на 100 мг фотемустина, что эквивалентно 32 мл пива, 13,3 мл вина. Такое количество этанола может быть опасным для пациентов, страдающих алкоголизмом. При назначении препарата пациентам из группы риска (например, с заболеваниями печени и эпилепсией), также, следует учитывать, что в его состав входит этанол.
- Пациенты пожилого возраста: токсичность фотемустина сравнивалась у пациентов в возрасте до и старше 60 лет. Тромбоцитопения (3-й степени), лейкопения (3-й степени) и токсические эффекты в отношении желудочно-кишечного тракта (3-й степени) значительно чаще встречались у пациентов в возрасте старше 60 лет.
- Во избежание экстравазации перед введением фотемустина удостоверьтесь, что игла для внутривенного введения правильно введена в вену. В случае экстравазации остановите инфузию, удалите содержимое экстравазата настолько, насколько это возможно и зафиксируйте конечность в приподнятом состоянии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований по оценке влияния на способность управлять автотранспортом не проводилось. Тем не менее, не рекомендуется управлять автотранспортом и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, сразу после введения фотемустина.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инфузий 208 мг.

Порошок

По 208 мг порошка во флакон из стекла коричневого цвета, соответствующего требованиям Евр. Фарм. Флакон укупорен пробкой из эластомера и обкатан алюминиевым колпачком.

Растворитель

По 4 мл в ампулу бесцветного стекла, соответствующего требованиям Евр. Фарм., с нанесенным кольцом белого цвета. Флакон и ампула помещены в контурную ячейковую упаковку из пластика белого цвета с бесцветной пластиковой крышечкой, и вместе с инструкцией по медицинскому применению упакованы в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Срок годности

Порошок для приготовления раствора для инфузий: 2 года

Растворитель: 3 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Готовый раствор должен быть использован сразу же после приготовления.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Регистрационное удостоверение выдано: «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено:**Порошок для приготовления раствора для инфузий:**

Произведено: «Сенекси-Лаборатории Тиссен С.А.», Бельгия:

2-6, ул. Папирэ – 1420, Брэн л'Аллеуд – Бельгия

2-6, rue de la Papuyree – 1420, Braine l'Alleud – Belgique

Растворитель:

Закрытое Акционерное Общество Фармацевтический Завод ЭГИС, Венгрия:

Bökényföldi út, 118-120, Budapest, 1165, Hungary

Бёкенифольди ут, 118-120, Будапешт, 1165, Венгрия

Выпускающий контроль качества для комплекта:

«Сенекси-Лаборатории Тиссен С.А.», Бельгия:

2-6, ул. Папирэ – 1420, Брэн л'Аллеуд – Бельгия

2-6, rue de la Papuyree – 1420, Braine l'Alleud – Belgique

По всем вопросам обращаться в представительство АО «Лаборатории Сервье»

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно указывается логотип фирмы

«Лаборатории Сервье».