

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mustoforan 50 mg/ml polvo y disolvente para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene:

Fotemustina (DCI).....208 mg

Excipiente en la ampolla de disolvente:

Etanol al 96 por ciento.....3,35 ml

La solución reconstituida presenta un volumen de 4,16 ml, correspondiendo a 208 mg de fotemustina en 4,16 ml de solución (50 mg/ml).

Excipiente con efecto conocido: etanol 96 %

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo (polvo amarillo pálido) y disolvente (transparente e incoloro) para solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada de fotemustina es de 100 mg/m².

En monoquimioterapia simple el tratamiento comprende:

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

Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia de fotemustina en niños y adolescentes.

Mustoforan no se debe utilizar en niños y adolescentes por motivos de seguridad y eficacia.

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.

Forma de administración

Preparación para la administración intravenosa:

1. Preparación de la solución reconstituida:

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 50 mg de fotemustina

por mililitro de solución (208 mg en 4,16 ml de solución). El aspecto de la solución es transparente y de color amarillo pálido.

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 50 mg/ml (5%) para la administración en perfusión intravenosa. La solución debe prepararse inmediatamente antes de su utilización y ser administrada por perfusión intravenosa, protegida de la luz, durante un período de una hora.

Para consultar las precauciones que se deben tener antes de manipular o administrar el medicamento, ver secciones 4.4 y 6.6.

4.3. **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a nitrosoureas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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

La administración de fotemustina debe ser realizada por personal con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica

Evitar todo contacto cutáneo, con mucosas y toda absorción 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).

Los materiales contaminados deben ser eliminados de forma segura.

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, interrumpir la perfusión, aspirar el volumen extravasado en la medida de lo posible, lavar abundantemente la vena con solución glucosada al 5% (4ml/min), inmovilizar el miembro en una posición elevada y enfriar con una bolsa de hielo para evitar la difusión de la solución de perfusión.

Pacientes de edad avanzada

La toxicidad de fotemustina ha sido comparada en pacientes menores y mayores de 60 años. La trombocitopenia (Grado III), leucopenia (Grado III), y toxicidad gastrointestinal (Grado III) fueron significativamente más frecuentes en los pacientes mayores de 60 años.

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

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.

El tratamiento de mantenimiento únicamente puede considerarse cuando el recuento de plaquetas y/o recuento de granulocitos es aceptable, con valores mínimos de 100.000/mm³ y 2.000/mm³, respectivamente.

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

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, equivalente a 32 ml de cerveza, 13,3 ml de vino. Esta cantidad puede ser 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Mustoforan está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

No se dispone de datos, o éstos son limitados, sobre el uso de fotemustina en mujeres embarazadas. Las nitrosoureas relacionadas han mostrado ser teratogénicas y embriotóxicas en estudios en animales (ver sección 5.3).

Durante el tratamiento con fotemustina debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz en hombres y mujeres en edad fértil.

Lactancia

Se desconoce si la fotemustina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos / lactantes.

Mustoforan está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales con fotemustina mostraron efectos sobre la fertilidad en machos (ver sección 5.3).

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. Sin embargo, la conducción no es aconsejable inmediatamente tras la administración de fotemustina.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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.

Se puede observar un aumento de la toxicidad hematológica y gastrointestinal en pacientes de edad avanzada.

Tabla de reacciones adversas

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).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
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)
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	Frecuencia no conocida	neumopatía intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	náuseas
	Frecuentes	vómitos en las 2 horas que siguen a la inyección
		diarrea
Trastornos hepatobiliares:	Muy frecuentes	dolor abdominal
		elevaciones moderadas, transitorias y reversibles de las transaminasas
		elevaciones moderadas, transitorias y reversibles de las fosfatasas alcalinas
	Frecuencia no conocida	elevaciones moderadas, transitorias y reversibles de la bilirrubina
	Frecuencia no conocida	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	prurito
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	elevación transitoria de la urea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	episodio febril
		flebitis (hinchazón, dolor, enrojecimiento de la vena) en el punto de inyección en caso de extravasación (ver sección 4.4)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos):

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis aumentar la vigilancia hematológica.
No existe antídoto conocido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nitrosoureas, código ATC: L01AD05

Mecanismo de acción

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.

Eficacia clínica y seguridad

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 del 20% con una duración mediana de la respuesta de 18 a 26 semanas.

La tasa de respuesta en metástasis cerebrales es del 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

No se han realizado estudios sobre la función reproductora con fotemustina. Las nitrosoureas relacionadas han mostrado ser teratogénicas y embriotóxicas en estudios en animales.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas con fotemustina que se llevaron a cabo en la rata y el perro mostraron efectos sobre la fertilidad en los machos (azoospermia, atrofia testicular en la rata). Fotemustina es mutagénica (ensayo de retromutación en *E. coli*, salmonella typhimurium) y clastogénica (ensayo de micronúcleos en ratón, ensayo de linfocitos humanos in vitro). Fotemustina tuvo efectos transformadores significativos en los estudios de transformación celular (células embrionarias del Syrian hamster, células BALB/3T3).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Los viales de Mustoforan no contienen excipientes.

Ampolla de disolvente:

- Etanol al 96 por ciento
- Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo 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 con capacidad de 10 ml conteniendo 208 mg de fotemustina y una ampolla de disolvente conteniendo 4 ml de disolvente.

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.

El aspecto de la solución reconstituida es transparente y de color amarillo pálido.

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.561

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03 Noviembre 1999

Fecha de la última renovación: 05 Diciembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2016