

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФОТЕМУСТИН
(FOTEMUSTINE)

Склад:

діюча речовина: fotemustine;

1 флакон містить 208 мг фотемустину;

об'єм готового розчину становить 4,16 мл (200 мг фотемустину в 4 мл розчину);

1 ампула розчинника містить спирт етиловий 96 %, води для ін'єкцій q.s. до 4 мл.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. Похідні нітрососечовини. Код АТХ L01A D05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фотемустин – це цитостатичний антимітотичний засіб, похідне нітрососечовини з алкілюючою та карбамілюючою дією.

Хімічна формула фотемустину містить біоізостер аланіну (аміно-1-етилфосфорна кислота), що сприяє проникненню субстанції у клітини та проходженню крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення кінетика виведення фотемустину з плазми крові має моно- або біекспоненціальний характер з коротким періодом напіврозпаду.

Фотемустин майже цілком метаболізується.

Зв'язування з білками плазми крові є низьким (25-30 %).

Фотемустин проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Дисемінована злоякісна меланома, включаючи метастази у мозок.
- Первинні злоякісні пухлини головного мозку.

Противоказання.

- Гіперчутливість до фотемустину, нітрососечовини або до будь-якої допоміжної речовини.
- У комбінації з вакциною проти жовтої гарячки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі заходи безпеки.

Слід уникати контакту препарату зі шкірою або слизовою оболонкою та абсорбції готового розчину. Під час приготування розчину рекомендується користуватися рукавичками та маскою. У разі потрапляння розчину на шкіру та слизові оболонки необхідно промити їх великою кількістю води.

З метою безпеки необхідно позбутися матеріалів, що контактували з препаратом, із дотриманням вимог щодо утилізації цитотоксичних препаратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, притаманні всім цитотоксичним засобам.

Через підвищений ризик виникнення тромбозу під час лікування неопластичних захворювань часто призначають антикоагулянтну терапію. Значні зміни властивостей згортання крові під час цих захворювань у поєднанні з ризиком взаємодії між пероральними антикоагулянтами та антинеопластичною хіміотерапією вимагають частішого контролю Міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) при одночасному застосуванні хіміотерапії та пероральних антикоагулянтів.

Протипоказані комбінації.

Вакцина проти жовтої гарячки. Існує ризик виникнення системного захворювання, спричиненого вакциною, що може бути летальним.

Нерекомендовані комбінації.

Фенітоїн (та фосфенітоїн шляхом екстраполяції). Через зниження гастроінтестинальної абсорбції фенітоїну цитостатиком існує ризик розвитку судом. Існує також ризик підвищення токсичності або зниження ефективності цитостатика внаслідок підвищення фенітоїном або фосфенітоїном його печінкового метаболізму.

Живі послаблені вакцини (за винятком вакцини проти жовтої гарячки). Існує ризик виникнення системного захворювання, спричиненого вакциною, що може бути летальним. Цей ризик підвищується у пацієнтів, які вже мають знижений імунітет внаслідок основного захворювання. Слід застосовувати неактивну вакцину, якщо така існує (поліомієліт).

Комбінації, що потребують уваги.

Імуносупресанти. Виражена імуносупресія з ризиком виникнення проліферації лімфатичної тканини.

Взаємодії, специфічні для препарату Фотемустин.

Комбінації, що потребують застережень при застосуванні.

Дакарбазин. Великі дози дакарбазину: існує ризик легеневої токсичності (гострий респіраторний дистрес-синдром у дорослих). Не слід застосовувати ці препарати одночасно. Лікування дакарбазином можна розпочинати не раніше, ніж через 1 тиждень після останнього застосування фотемустину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Особливості застосування.

Особливі застереження.

Пацієнти літнього віку. Токсичність фотемустину досліджувалася у пацієнтів віком до 60 років та старших. Тромбоцитопенія (III ступеня), лейкопенія (III ступеня) та гастроінтестинальна токсичність (III ступеня) спостерігалися значно частіше у пацієнтів віком від 60 років.

Живі послаблені вакцини, фенітоїн або фосфенітоїн. Цей лікарський засіб не рекомендується застосовувати з живими послабленими вакцинами, фенітоїном або фосфенітоїном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Запобіжні заходи.

Фотемустин не рекомендується призначати пацієнтам, які отримували хіміотерапію протягом попередніх 4 тижнів (або 6 тижнів у разі лікування препаратами нітрозосечовини).

Препарат можна призначати тільки при прийнятній кількості тромбоцитів та/або гранулоцитів, мінімально допустимі значення яких становлять $100000/\text{мм}^3$ та $2000/\text{мм}^3$ відповідно.

Перед кожним застосуванням Фотемустину слід проводити аналіз крові, дозування слід відкоригувати відповідно до гематологічного стану пацієнта (див. таблицю):

Тромбоцити (/мм ³)	Гранулоцити (/мм ³)	Відсоток дози, що призначається
> 100000	> 2000	100 %
100000 ≥ N > 80000	2000 ≥ N > 1500	75 %
	1500 ≥ N > 1000	50 %
N ≤ 80000	≤ 1000	Лікування відкладається

Рекомендований інтервал між початком індукційної та підтримуючої терапії – 8 тижнів. Інтервал між двома циклами підтримуючої терапії має бути не менше 3 тижнів.

Підтримуюче лікування можна проводити лише тоді, коли кількість тромбоцитів становить не менше 100000/мм³ та гранулоцитів – не менше 2000/мм³.

Під час та після підтримуючої терапії рекомендується проводити моніторинг функції печінки.

В обмеженій кількості пацієнтів з нирковою недостатністю фотемустин, який застосовувався в стандартних дозах, не продемонстрував впливу на показники креатиніну та сечовини. Однак, рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів з нирковою недостатністю.

Фотемустин містить 80 % (v/v) етанолу (алкоголь), тобто 1,3 г алкоголю на 100 мг фотемустину, що еквівалентно 32 мл пива або 13,3 мл вина. Ця кількість алкоголю може зашкодити пацієнтам, які страждають на алкоголізм. Це також слід брати до уваги пацієнтам, які належать до груп високого ризику, а саме – особам із захворюваннями печінки або з епілепсією.

Перед початком інфузії фотемустину слід переконатися, що систему для внутрішньовенного вливання встановлено правильно задля уникнення екстравазації. У разі виникнення останньої необхідно припинити інфузію, промити вену великою кількістю розчину глюкози 5 % (4 мл/хв), іммобілізувати кінцівку та охолодити її за допомогою мішечка з льодом задля уникнення розповсюдження інфузійного розчину.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фотемустин протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку Фотемустин слід застосовувати у поєднанні з ефективною контрацепцією. Пацієнтам чоловічої статі рекомендовано застосовувати відповідні заходи контрацепції.

Вагітність.

Дані щодо застосування препарату вагітним жінкам відсутні або обмежені. Кількість даних, отриманих у дослідженнях на тваринах, є недостатньою для висновку щодо репродуктивної токсичності. Фотемустин протипоказаний у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не користуються контрацептивними засобами.

Годування груддю.

Дані щодо того, чи проникає фотемустин/метаболіти у грудне молоко, відсутні. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Фотемустин протипоказаний у період годування груддю.

Фертильність.

Дослідження токсичності повторної дози фотемустину продемонстрували вплив на фертильність тварин чоловічої статі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами чи працювати з іншими механізмами не проводили. Однак керувати автотранспортом одразу ж після застосування фотемустину не бажано (слід враховувати можливість розвитку розладів свідомості (див. розділ «Побічні реакції»)).

Спосіб застосування та дози.

Розчин готувати безпосередньо перед застосуванням.

Порошок фотемустину, що знаходиться у флаконі, слід розчинити у 4 мл розчинника, який додається, та збовтати протягом не менше 2 хвилин до повного розчинення. Об'єм готового розчину становить 4,16 мл (200 мг фотемустину в 4 мл розчинника). Після розрахунку необхідної кількості готового розчину для введення його слід розвести у 5 %-ому ізотонічному розчині глюкози (не менше 250 мл) для внутрішньовенних інфузій.

Готовий розчин має бути захищений від світла! Його необхідно одразу ж помістити у непрозорий чохол. Розчин вводити внутрішньовенно протягом 1 години.

Слід брати до уваги, що для хворих на цукровий діабет для інфузії використовується 0,9 %-ий розчин натрію хлориду. Розчин необхідно готувати дуже швидко та негайно застосовувати (див. також розділ «Особливості застосування»).

Монохіміотерапія.

Індукційна терапія: 3 послідовні інфузії з інтервалом в 1 тиждень з наступним періодом терапевтичного спокою 4-5 тижнів;

Підтримуюча терапія: 1 інфузія кожні 3 тижні.

Рекомендована доза становить 100 мг/м².

У складі комбінованої хіміотерапії.

Третя інфузія індукційного лікування відміняється. Дозування залишається на рівні 100 мг/м².

У комбінації з дакарбазином.

Повідомлялося про рідкісні випадки легеневої токсичності (гострий респіраторний дистрес-синдром у дорослих) при одночасному (у той же самий день) застосуванні фотемустину та великих доз дакарбазину. Слід уникати одночасного застосування цих двох препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ці препарати можна призначати у комбінації з дотриманням наступних рекомендацій:

Індукційна терапія:

- фотемустин: 100 мг/м²/добу у 1-й та 8-й дні;
- дакарбазин: 250 мг/м²/добу у 15-й, 16-й, 17-й та 18-й дні;
- період терапевтичного спокою – 5 тижнів.

Підтримуюча терапія (кожні 3 тижні):

- фотемустин: 100 мг/м²/добу у 1-й день;
- дакарбазин: 250 мг/м²/добу у 2-й, 3-й, 4-й та 5-й дні.

Діти.

Застосовувати фотемустин для лікування дітей не рекомендовано, оскільки співвідношення «користь/ризик» не вивчалось для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

При передозуванні необхідно посилити контроль гематологічних показників.

Специфічного антидоту не існує.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень, при лікуванні фотемустином основні побічні реакції виникали з боку системи крові з можливим ураженням трьох ліній кров'яних клітин. Ці прояви токсичної дії були відстроченими та характеризувалися розвитком анемії (14 %), а також тромбоцитопенії

(40,3 %) і лейкопенії (46,3 %) з максимальним зменшенням кількості клітин крові через 4-5 та 5-6 тижнів після початку терапії відповідно. Повідомлялося також про виникнення панцитопенії. Можливе загострення гематологічної токсичності у разі попередньої хіміотерапії та/або застосуванні комбінації з іншими лікарськими засобами, що можуть спричинити гематопоетичну токсичність.

У пацієнтів літнього віку може спостерігатися підвищена гематологічна та гастроінтестинальна токсичність.

Під час лікування фотемустином повідомлялося про нижчезазначені побічні ефекти, що за частотою розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часто: тромбоцитопенія, лейкопенія (III-IV ступеня), анемія (III-IV ступеня).

Неврологічні розлади.

Нечасто: транзиторні неврологічні розлади без наслідків (розлади свідомості, парестезія, агевзія).

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота, блювання протягом 2-х годин після введення.

Часто: діарея, біль в абдомінальній ділянці.

З боку сечовидільної системи.

Нечасто: тимчасове підвищення рівня сечовини.

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

Нечасто: свербіж.

Загальні та місцеві розлади.

Часто: напад гарячки, подразнення вени у місці ін'єкції.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже часто: помірно виражене транзиторне та оборотне підвищення рівня трансаміназ, лужних фосфатів та білірубіну.

Частота невідома: гепатит.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Повідомлялося про рідкісні випадки легеневої токсичності (гострий респіраторний дистрес-синдром у дорослих) при одночасному застосуванні фотемустину з дакарбазином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Доброякісні неоплазми, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кістки та поліпи).

Антинеопластичні та особливо алкілюючі засоби асоціювалися з потенціальним ризиком виникнення мієлодиспластичного синдрому та гострої мієлоїдної лейкемії. Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення цих ускладнень при кумуляції високих доз фотемустину при його застосуванні у монотерапії або у комбінації з хіміо- або радіотерапією.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Розведений розчин слід застосовувати негайно після приготування.

Категорія відпуску.

За рецептом.