Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Muphoran 208 mg polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa
Fotemustina

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:
1. Che cos'è Muphoran e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Muphoran
3. Come le verrà somministrato Muphoran
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Muphoran
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Muphoran e a cosa serve

Questo medicinale contiene il principio attivo fotemustina, che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "agenti alchilanti", che interferiscono con la crescita delle cellule tumorali.
Questo medicinale è utilizzato per il trattamento del melanoma maligno disseminato (cancro della pelle) anche presente a livello cerebrale e del tumore cerebrale primitivo (tumore che ha origine nel tessuto cerebrale).

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Muphoran

Non deve ricevere Muphoran
- se è allergico alla fotemustina, ad altre nitrosouree o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (vedere paragrafo 6);
- se è o sospetta di essere in gravidanza o se sta allattando;
- se ha ricevuto vaccini per la febbre gialla o vaccini vivi attenuti (vedere "Altri medicinali e Muphoran").

Muphoran non deve essere somministrato ai bambini.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Muphoran.
Prima di ogni somministrazione del medicinale, e durante la terapia, le saranno eseguiti esami del sangue per verificare la presenza di un numero sufficiente di cellule nel sangue. Le sarà inoltre controllato il funzionamento del fegato. La dose che le verrà somministrata sarà adattata in base alle sue condizioni.

Per chi svolge attività sportiva

Documento reso disponibile da AIFA il 19/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Se svolge attività sportiva tenga presente che Muphoran contiene alcol etilico. L'uso di medicinali contenenti alcol etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

Bambini
Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini (vedere "Non deve ricevere Muphoran").

Pazienti anziani
Gli studi clinici hanno dimostrato che nei pazienti anziani l'uso di questo medicinale può aumentare il rischio di trombocitopenia (numero ridotto di piastrine nel sangue), leucopenia (numero ridotto di globuli bianchi nel sangue) e tossicità gastroenterica (disturbi dell'apparato digerente).

Altri medicinali e Muphoran
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Muphoran è controindicato in associazione a vaccini per la febbre gialla o vaccini vivi attenuati (vedere "Non deve ricevere Muphoran").

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:
- anticoagulanti (medicinali per fluidificare il sangue)
- fenitoina (un medicinale usato per l'epilessia)
- immunosoppressori (medicinali usati per ridurre la risposta immunitaria)
- dacarbazina (un altro medicinale usato per trattare i tumori).

Gravidanza, allattamento e fertilità
Non le verrà somministrato Muphoran, in quanto questo medicinale è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

La fotemustina può influire sulla capacità di avere un bambino. Prima di utilizzarla, chieda consiglio al suo medico.

Se è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione di fotemustina e per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con fotemustina. Gli uomini devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione di fotemustina e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con fotemustina.
Il suo medico discuterà con lei il metodo contraccettivo più adatto da utilizzare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
Tuttavia, non è consigliabile guidare subito dopo la somministrazione di Muphoran.

Muphoran contiene etanolo
Questo medicinale contiene 80% (v/v) di etanolo (alcol), pertanto in 100 mg di prodotto sono presenti 1,3 g di alcol, pari a 32 ml di birra o a 13,3 ml di vino.
Può essere dannoso per gli alcolisti.
Da tenere in considerazione nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come i pazienti affetti da malattie epatiche o da epilessia.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

3. Come le verrà somministrato Muphoran

Questo medicinale le verrà somministrato sotto la supervisione di un medico specialista e in presenza delle apparecchiature necessarie per il monitoraggio costante di tutti gli effetti clinici, durante e dopo la terapia.

Se le viene somministrato più Muphoran di quanto deve
Nel caso di assunzione/somministrazione accidentale di quantità eccessiva di questo medicinale contatti immediatamente il medico.

Se interrompe il trattamento con Muphoran
Non modifichi la dose o interrompa il trattamento senza informare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico glieli illustrerà, spiegandole i rischi e i benefici del trattamento.

I principali effetti indesiderati sono a carico del sangue e possono interessare i tre tipi di cellule del sangue. Gli effetti indesiderati a carico del sangue si manifestano dopo un certo tempo dall'inizio della terapia e sono caratterizzati da diminuzione dei globuli rossi, da diminuzione delle piastrine e dei globuli bianchi che raggiungono i livelli minimi rispettivamente 4-5 settimane (per le piastrine) e 5-6 settimane (per globuli bianchi) dopo la prima dose della terapia d'attacco. La diminuzione dei globuli bianchi può essere accompagnata da rischio di infezione.
Può verificarsi anche una diminuzione contemporanea di tutti e tre i tipi di cellule del sangue.

Il rischio di effetti indesiderati a carico del sangue può essere aumentato in caso di precedenti trattamenti chemioterapici e/o dalla associazione con altri medicinali in grado a loro volta di indurre gli stessi effetti.

Nei soggetti anziani vi può essere un aumento degli effetti indesiderati a carico del sangue o dell'apparato digerente.

Di seguito vengono descritti tutti gli effetti indesiderati fino ad ora noti.

Molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10)
- anemia (riduzione del numero dei globuli rossi),
- leucopenia (riduzione del numero dei globuli bianchi),
- trombocitopenia (riduzione del numero delle piastrine),
- nausea e vomito (soprattutto nelle due ore successive il trattamento),
- alterazioni dei test di funzionalità del fegato (aumenti moderati, transitori e reversibili delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina).

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)
- diarrea,
- dolore addominale,

Documento reso disponibile da AIFA il 19/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- febbre,
- flebite (gonfiore, dolore, arrossamento della vena) e iperpigmentazione al sito d'iniezione in caso di stravaso.

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
- disturbi neurologici transitori e reversibili (disturbi della coscienza, parestesie, ageusia),
- aumento transitorio di urea,
- prurito.

Rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)
- disturbi polmonari (sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto - ADRS) sono stati osservati in associazione con la dacarbazina.

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- epatite,
- infiammazione delle vene da stravaso al sito d'iniezione,
- tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi),
- tossicità polmonare (pneumopatia interstiziale).

I medicinali contro i tumori e in particolare gli agenti alchilanti possono a loro volta causare altri tumori, specialmente a carico del midollo osseo e del sangue. In seguito a trattamenti con alti dosaggi totali di Muphoran, da solo o in combinazione con altri medicinali contro i tumori o con radioterapia, sono stati riportati rari casi di tali malattie.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Muphoran

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2°C e +8°C e al riparo dalla luce.
La soluzione ricostituita deve essere preparata immediatamente prima dell'impiego. Se necessario, può essere conservata per 8 ore a temperatura inferiore a 25°C e al riparo dalla luce, oppure per 72 ore in frigorifero.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Muphoran
- Il principio attivo è fotemustina. Ogni flacone contiene 208 mg di fotemustina.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- Gli altri componenti della soluzione solvente sono alcol etilico 95°, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Muphoran e contenuto della confezione
La confezione contiene 1 flacone di polvere, 1 fiala solvente da 4 ml.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 – Suresnes Cedex
Francia

Produttore
CENEXI LABORATOIRES THISSEN S.A.
1420 Braine L'Alleud (Belgio)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso e la manipolazione
Preparare la soluzione estemporaneamente. Dissolvere il contenuto del flacone di fotemustina con i 4 ml di soluzione alcolica sterile della fiala poi, dopo aver calcolato la dose da iniettare, diluirla in una soluzione isotonica glucosata al 5%.

Le dosi raccomandate sono:

- **Melanoma maligno disseminato** (cancro della pelle), comprese le localizzazioni cerebrali: 100 mg/m$^{2.}$

La soluzione deve essere preparata al momento dell'uso. Allo scopo dissolvere il contenuto del flacone di fotemustina con la fiala da 4 ml di soluzione alcolica sterile; poi, dopo aver calcolato la dose da somministrare, diluire la soluzione ottenuta in 250 ml fino a 400 ml di una soluzione di glucosio isotonico al 5% da somministrare per infusione endovenosa in un'ora al riparo dalla luce.

In monochemioterapia:
- terapia d'attacco: 3 somministrazioni consecutive a una settimana d'intervallo l'una dall'altra, seguite da un riposo terapeutico di 4-5 settimane.
- terapia di mantenimento: una somministrazione ogni 3 settimane.

In polichemioterapia: la terza somministrazione della terapia d'attacco è soppressa.

Uso nei pazienti con insufficienza renale: poiché la fotemustina non è eliminata con le urine, non è richiesta alcuna variazione del dosaggio.

Uso nei pazienti con insufficienza epatica: gli intervalli terapeutici devono essere calcolati in base ai risultati degli esami sulla funzionalità del fegato.

- Tumori cerebrali primitivi **(tumori che hanno origine nel tessuto cerebrale): 100 mg/m^2.**

La soluzione deve essere preparata al momento dell'uso. Allo scopo dissolvere il contenuto del flacone di fotemustina con la fiala da 4 ml di soluzione alcolica sterile; poi, dopo aver calcolato la dose da somministrare, diluire la soluzione ottenuta in 250 ml fino a 400 ml di una soluzione di glucosio isotonico al 5% da somministrare per infusione endovenosa in un'ora al riparo dalla luce.

In monochemioterapia:
- terapia d'attacco: 3 somministrazioni consecutive a una settimana d'intervallo l'una dall'altra, seguite da un riposo terapeutico di 4-5 settimane.
- terapia di mantenimento: una somministrazione ogni 3 settimane.

In polichemioterapia: 100 mg/m^2 il primo giorno del ciclo terapeutico, da ripetere successivamente in accordo alla frequenza del ciclo.

Uso nei pazienti con insufficienza renale: poiché la fotemustina non è eliminata con le urine, non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Uso nei pazienti con insufficienza epatica: gli intervalli terapeutici devono essere calcolati in base ai risultati dei test di controllo della funzionalità del fegato.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Precazioni per l'uso

Evitare ogni forma di contatto (cute, mucose) e di assorbimento della soluzione ricostituita. Si consiglia l'uso di una maschera e di guanti di protezione durante la preparazione della soluzione. In caso di contatto accidentale, lavare abbondantemente con acqua. Il materiale contaminato deve essere eliminato in condizioni di perfetta sicurezza.

Si sconsiglia la somministrazione del prodotto alle persone che hanno ricevuto un trattamento chemioterapico nelle 4 settimane precedenti (6 settimane in caso di trattamento con una nitrosourea).

La terapia può essere intrapresa solo se il numero delle piastrine e/o dei granulociti è accettabile, cioè > 100.000/mm^3 e 2.000/mm^3 rispettivamente.

La conta globulare deve essere effettuata prima di ogni nuova somministrazione successiva alla prima e la dose deve essere adattata alla situazione ematologica del paziente.
Lo schema seguente può essere utilizzato come guida:

Piastrine (/mm^3)	*Granulociti* (/mm^3)	*Percentuale della dose da somministrare*
>100.000	>2.000	100%
100.000≥N>80.000	2.000≥N>1.500	75%
	1.500≥N>1.000	50%
≤80.000	≤1.000	rinvio del trattamento

Si raccomanda un intervallo di 8 settimane tra l'inizio della terapia d'attacco e l'inizio della terapia di mantenimento. Si raccomanda inoltre un intervallo di 3 settimane tra due cicli di mantenimento.

Il trattamento di mantenimento può essere eseguito solo quando la conta piastrinica e/o la conta dei granulociti dà valori adeguati: rispettivamente ≥ 100.000/mm^3 e 2.000/mm^3.

Un controllo dei parametri di funzionalità epatica è raccomandato sia durante che dopo la fine di ciascun ciclo di chemioterapia.

Prima di procedere alla somministrazione endovenosa del farmaco è opportuno verificare che il paziente abbia un accesso venoso integro, al fine di evitare uno stravaso. In caso di stravaso, fermare immediatamente l'infusione, aspirare la maggiore quantità possibile del volume stravasato e immobilizzare l'arto in posizione sollevata.

Pazienti anziani
La tossicità di fotemustina nei pazienti appartenenti a due classi di età (inferiore o superiore a 60 anni) è stata confrontata: nei pazienti di età superiore a 60 anni sono risultate significativamente più frequenti la trombocitopenia (Grado 3), la leucopenia (Grado 3) e la tossicità gastroenterica (Grado 3).

Interazioni comuni con gli agenti citotossici

A causa del rischio di aumento della coagulazione del sangue, i trattamenti con anticoagulanti sono comunemente utilizzati nei pazienti neoplastici. In questo caso alcuni esami (tempo di protrombina e il rapporto INR), devono essere effettuati più di frequente, a causa delle considerevoli variazioni della coagulazione che si verificano nel corso di queste malattie, variazioni che sono influenzate anche dal rischio di interazioni tra i medicinali anticoagulanti orali e la chemioterapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

È controindicata la contemporanea somministrazione di Muphoran e:

- Vaccini per la febbre gialla, a causa del rischio di reazioni fatali dell'organismo indotte dal vaccino.

- Vaccini vivi attenuati (eccetto quelli per la febbre gialla), per il rischio di reazioni fatali dell'organismo indotte dal vaccino. Questo rischio aumenta se lei è un paziente immunodepresso. In questi casi, se disponibili, si utilizzano vaccini inattivati, come quello contro la poliomielite.

Non è raccomandata l'associazione con:

- Fenitoina e fosfenitoina, medicinali contro l'epilessia, in quanto può aumentare il rischio di convulsioni, dovute ad un assorbimento ridotto di questi medicinali provocato dalla fotemustina. È possibile anche un aumento della tossicità o una riduzione di efficacia della fotemustina, dovuti ad un cambiamento del suo metabolismo epatico causato dalla fenitoina o dalla fosfenitoina.

Il medico curante deve valutare l'associazione con:

- Immunosoppressori, in quanto si può determinare un grave stato di deficit immunitario.

Interazioni specifiche di Fotemustina

Associazioni da attuare con cautela:

- Dacarbazina: alti dosaggi di dacarbazina aumentano il rischio di complicazioni polmonari (sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto - ADRS).

Tra l'ultima somministrazione di Muphoran e il primo giorno di trattamento con dacarbazina è necessario far trascorrere una settimana.

Eviti pertanto la somministrazione dei due medicinali nello stesso giorno.
L'associazione deve essere condotta secondo lo schema di seguito riportato:

- fotemustina 100 mg/m^2/die nei giorni 1 e 8
- dacarbazina 250 mg/m^2/die nei giorni 15, 16, 17 e 18.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).