ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
МЮСТОФОРАН® (MUSTOPHORAN®)

Регистрационный номер:
Торговое название: Мюстофоран®
Международное непатентованное название: фотемустин (fotemustine)
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий 208 мг в комплекте с растворителем.

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, производное нитрозомочевины.

Код АТХ: L01A D05

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Фотемустин является цитостатическим антимитотическим 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 препаратам группы производных нитрозомочевины.
- Беременность и период кормления грудью.
- **Комбинированное применение с вакциной желтой лихорадки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).**

Применение у детей и подростков

Не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет из-за отсутствия достаточного количества клинических данных.

Способ применения и дозы

- При монотерапии препарат применяют в качестве индукционной терапии в дозе 100 мг/м^2 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/м^2 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 предыдущей дозы
> 2000 и	> 100000	100 %
2000 ≥ N >1500	100 000≥N >80000	75 %
1500 ≥ N >1000		50 %
≤ 1000	N ≤ 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 (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/м^2 в 1 и 8 дни,

- дакарбазин в дозе 250 мг/м^2 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/м^2 в 1 день,
- дакарбазин в дозе 250 мг/м^2 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. Отсроченная токсичность фотемустина проявляется анемией (14%), тромбоцитопенией (40.3%) и лейкопенией (46.3%) и достигает максимальной выраженности на 4-5 и 5-6 неделях после начала индукционной терапии. Также возможно развитие панцитопении.
Частота побочных реакций, которые были отмечены на фоне терапии фотемустином, 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).

Со стороны системы кроветворения
Очень часто: тромбоцитопения, лейкопения (3-4 степени), анемия (3-4 степени).

Со стороны системы пищеварения
Очень часто: тошнота и рвота, развивающиеся в течение 2 ч после начала введения препарата; умеренное обратимое повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови.
Часто: диарея, боль в животе.

Со стороны центральной и периферической нервной системы
Нечасто: **преходящие неврологические симптомы** (нарушение сознания, парестезии, потеря вкусовых ощущений).

Со стороны мочевыводящей системы:
Нечасто: **преходящее повышение уровня мочевины в сыворотке крови.**

Со стороны кожи и подкожных тканей:
***Нечасто*: кожный зуд.**

Прочие:
Часто: лихорадка, флебит в месте введения препарата.

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

Использование 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 антидоты 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
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 желтой лихорадки**

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

Нежелательные комбинации препаратов
- При одновременном назначении фенитоина, из-за снижения абсорбции на уровне пищеварительного тракта, концентрация фенитоина в сыворотке крови может снижаться.
- Фенитоин (и, возможно, фосфенитоин) – риск судорог (из-за снижения абсорбции фенитоина в желудочно-кишечном тракте), или риск усиления токсичности или снижения эффективности фотемустина (из-за усиления печеночного метаболизма фотемустина, вызванного фенитоином или фосфенитоином).
- **Живые и аттенуированные вакцины (кроме вакцины желтой лихорадки) – риск системных поствакцинальных осложнений, которые могут быть фатальными. Этот риск повышен у пациентов с иммуносупрессией вследствие основного заболевания.**
  Для вакцинации таких пациентов следует использовать инактивированные вакцины (например, вакцина полиомиелита).

Комбинации препаратов, применение которых требует осторожности

- **Иммунодепрессанты– выраженное угнетение иммунной системы и риск лимфопролиферации.**

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 (респираторный дистресс-синдром взрослых). Не следует применять фотемустин и дакарбазин одновременно. 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 больным назначать не рекомендуется.
- Лечение препаратом Мюстофоран можно проводить только при количестве **тромбоцитов в периферической крови не менее 100000/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.
- 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 100000/мкл и гранулоцитов – не менее 2000/мкл.**
- Рекомендуется регулярно проводить оценку показателей функции печени во время и после индукционной химиотерапии.
- Мужчины и женщины во время и не менее 6 месяцев после окончания должны использовать надежные меры контрацепции.
- При работе с препаратом Мюстофоран следует соблюдать необходимые правила использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Беременным женщинам работать с Мюстофораном 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 с заболеваниями печени и эпилепсией также следует помнить о том, что в его состав входит этанол.**

Форма выпуска
Порошок для приготовления раствора для инфузий по 208 мг во флаконах из стекла коричневого цвета. Флакон укупорен пробкой из эластомера, обкатанной алюминиевым колпачком. Растворитель в ампуле бесцветного стекла с нанесенным кольцом надлома белого цвета. Флакон и ампула помещены в контурную ячейковую упаковку из пластика белого цвета с бесцветной пластиковой крышкой и вместе с инструкций по медицинскому применению вложены в картонную пачку.

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

Срок годности
2 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.

Нормативная документация: НД – 42-5859-06

Регистрационное удостоверение выдано фирме **"Лаборатории Сервье" (Франция)**
произведено "Лаборатории Тиссен С.А.", Бельгия

«Лаборатории Сервье»:
22, ул. Гарнье, 92200 Нейи-сюр-Сен, Франция
22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:
115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

«Лаборатории Тиссен С.А.»:
2-4, ул. Папирэ – 1420 Брэн л'Аллед – Бельгия
2-4, rue de la Papyree – 1420 Braine l'Alleud – Belgique

По всем вопросам обращаться в представительство АО «Лаборатории Сервье»

Менеджер по регистрации
лекарственных средств

Ирина Колотушкина

МЗСР РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА ЦМИЭМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4