



Bula Profissional de Saúde

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

MUPHORAN®
fotemustina 208mg

APRESENTAÇÕES:

Embalagem contendo 01 frasco de pó para solução injetável contendo 208 mg de fotemustina e 01 ampola diluente.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

PÓ

Cada frasco contém:
fotemustina..... 208 mg.

SOLVENTE

Cada ampola contém:
Álcool etílico..... 3,35 mL.
Água para injetáveis q.s.p 4,00 mL.

A solução reconstituída representa um volume de 4,16 mL, ou seja, 200mg de fotemustina em 4 mL de solução.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

MUPHORAN® (fotemustina) é um medicamento indicado no tratamento do melanoma maligno disseminado (inclusive nas localizações cerebrais) e de tumores cerebrais malignos primitivos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo registra a experiência da administração de MUPHORAN® (fotemustina), em monoterapia ou em associação à dacarbazina, em pacientes portadores de melanoma com metástase cerebral. O perfil de pacientes apresentava entre 19 – 75 anos de idade, com expectativa de vida de pelo menos, 3 meses. A taxa geral média de resposta foi de 22%, para uma duração média de 4 meses. A sobrevida média de responsivos no nível cerebral foi de 7,5 meses. A toxicidade registrada foi classificada como leve. O estudo conclui que o tratamento com MUPHORAN® (fotemustina) está associado à evidências clínicas e radiológicas de regressão de metástase cerebral de melanoma maligno.

Referência Bibliográfica: Merimsky, O.; et al: Fotemustine with or without dacarbazine for brain metastases of malignant melanoma. Eur J Câncer, Vol 27, Nº 8, p. 1066, 1991.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacocinéticas:

No homem após a infusão intravenosa, a cinética de eliminação plasmática é mono ou bi-exponencial com uma meia-vida terminal curta.

A metabolização da molécula é praticamente total.

A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (25 a 30%).

A fotemustina ultrapassa a barreira hematoencefálica.

Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, nitrosoureas, código ATC: L01AD05

A fotemustina é um agente anticancerígeno citostático do grupo das nitrosoureas, com efeito alquilante e carbamilante e de amplo espectro de atividade antitumoral experimental. A respectiva fórmula química comporta um bioisóster da alanina (ácido 1-amino etilfosfônico) que facilita a penetração celular e a transposição da barreira hematoencefálica.

Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de reprodução com fotemustina. As outras moléculas do grupo da nitrosourea têm demonstrado ser teratogênicas e embriotóxicas em estudos com animais. Os estudos de toxicidade de doses repetidas com fotemustina em ratos e cães demonstraram que a fertilidade foi afetada em machos (azoospermia e atrofia testicular em ratos). A Fotemustina possui características mutagênicas (testes de mutação de *Salmonella typhimurium* e *E. coli*), bem como características clastogênicas (teste de micronúcleos em ratos, teste *in vitro* de linfócitos humanos).

A Fotemustina apresenta *in vitro* um efeito transformador e iniciador em duas linhagens de células estudadas (testes em células embrionárias de hamster sírio e células BALB/3T3). A Fotemustina possui um potencial carcinogênico relacionado ao seu potencial genotóxico e se comporta como um iniciador.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MUPHORAN® (fotemustina) não deve ser utilizado nas seguintes situações:

- Gravidez e lactação;
- Hipersensibilidade à fotemustina ou a nitrosourea ou a qualquer outro excipiente;
- Em associação com a vacina da febre amarela (ver seção “6. Interações Medicamentosas”).

Este medicamento é contraindicado para uso em crianças e adolescentes.

Categoria D: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:

Evitar qualquer contato cutâneo e mucoso e qualquer absorção da solução reconstituída. O uso de máscaras e luvas de proteção é recomendado quando da preparação da solução. Em caso de projeção, lavar abundantemente com água.

O material contaminado deve ser eliminado em condições de segurança.

Crianças:

O uso de MUPHORAN® (fotemustina) não é recomendado em crianças e adolescentes pois a relação risco/benefício não foi estabelecida nessa população.

Pacientes idosos:

A toxicidade de fotemustina foi comparada em pacientes com idade acima e abaixo de 60 anos. A ocorrência de trombocitopenia (grau 3), leucopenia (grau 3) e toxicidade gastrointestinal (grau 3) foi显著mente maior em pacientes com idade acima de 60 anos

O uso deste medicamento não é recomendado com vacinas vivas atenuadas, fenitoína ou fosfenitoína (ver seção “6. Interações medicamentosas”).

PRECAUÇÕES:

O produto não deve ser administrado em pessoas que receberam quimioterapia nas 4 semanas anteriores (ou 6 semanas em caso de tratamento anterior por nitrosourea).

A administração de MUPHORAN® (fotemustina) só pode ser considerada quando o número de plaquetas e/ou de granulócitos for aceitável, com os valores mínimos de, 100.000/mm³ e 2.000/mm³, respectivamente.

O hemograma deve ser realizado antes de cada nova administração e as doses ajustadas em função do quadro hematológico. O esquema abaixo poderá servir de guia:

Plaquetas (/mm ³)	Granulócitos (/mm ³)	Porcentagem da dose a administrar
N > 100.000	N > 2.000	100 %
100.000 ≥ N > 80.000	2.000 ≥ N > 1.500	75 %
	1.500 ≥ N > 1.000	50 %
N ≤ 80.000	N ≤ 1.000	Adiamento do tratamento

Um intervalo de 8 semanas é recomendado entre o início do tratamento de indução e o início do tratamento de manutenção. Um intervalo de 3 semanas é recomendado entre dois ciclos de tratamento de manutenção.

O tratamento de manutenção só pode ser considerado quando a contagem de plaquetas e/ou de granulócitos for aceitável, 100.000/mm³ e 2.000/mm³ respectivamente.

Recomenda-se o monitoramento dos parâmetros biológicos hepáticos durante e após o tratamento de indução.

Este medicamento contém 80% de volume de etanol (álcool), o que equivale a 1,3 g de álcool por 100 mg de fotemustina, o equivalente a 32 ml de cerveja ou 13,3 ml de vinho. Esta quantidade pode ser prejudicial para pacientes alcoólatras. Isso também deve ser levado em consideração nos pacientes de alto risco, tais como aqueles que sofrem de distúrbios hepáticos ou epilepsia.

Antes de começar a infusão com fotemustina, verifique se o tubo intravenoso foi colocado corretamente no paciente, a fim de evitar qualquer extravasamento. No caso de extravasamento, pare a infusão, lave a veia abundantemente com solução de glicose a 5% (4ml/min), imobilize o membro e resfrie com uma bolsa de gelo para evitar a difusão da solução de infusão.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Porém, não é recomendado dirigir imediatamente após a administração de MUPHORAN® (fotemustina).

Gravidez, Lactação e Fertilidade:

Fotemustina é contraindicado durante a gravidez ou lactação

MUPHORAN® (fotemustina) deve ser administrado em conjunto com um método contraceptivo eficiente em mulheres em idade fértil. Pacientes do sexo masculino devem ser aconselhados a usar medidas contraceptivas adequadas.

Gravidez

Não existe ou há uma quantidade limitada de dados do uso de MUPHORAN® (fotemustina) em mulheres grávidas. Estudos conduzidos em animais são insuficientes para permitir uma conclusão a respeito da toxicidade reprodutiva. MUPHORAN® (fotemustina) é contraindicado durante a gravidez e em mulheres na idade fértil que não usam contraceptivos (ver seção “4. Contraindicações”).

Lactação:

É desconhecido se a fotemustina ou seus metabólitos são excretados no leite materno. Um risco para recém-nascidos/crianças não pode ser excluído. MUPHORAN® (fotemustina) é contraindicado durante a lactação (ver seção “4. Contraindicações”).

Fertilidade:

Estudos de toxicidade de dose repetida em animais com fotemustina revelaram que a fertilidade foi afetada no sexo masculino.

Categoria D: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação específica com fotemustina

Associações que requerem precaução de uso:

Dacarbazina

Com altas doses de dacarbazina: Risco de toxicidade pulmonar (síndrome de angústia respiratória aguda do adulto). Não utilize esses produtos simultaneamente. Ao invés, utilize um intervalo de uma semana entre a última administração de fotemustina e o primeiro dia do curso da dacarbazina.

Interações comuns a todos os citotóxicos:

Devido ao aumento do risco trombótico durante afetos tumoral, um tratamento anticoagulante é frequentemente utilizado. A grande variabilidade de coagulabilidade durante esses afetos, adicionado à eventualidade de uma interação entre os anticoagulantes orais e a quimioterapia anti-câncer, requer, se for decidido administrar anticoagulantes orais, um aumento na frequência dos testes de INR.

Associações contraindicadas:

- Vacina da febre amarela. Risco de doença sistêmica fatal induzida pela vacina.

Associações desaconselháveis:

- Fenitoína (e por extrapolação, fosfenitoína). Risco de convulsões através da diminuição da absorção gastrointestinal da fenitoína isolada pelo agente citotóxico, ou risco de toxicidade melhorado ou perda da eficácia do agente citotóxico através de um aumento em seu metabolismo hepático por fenitoína ou fosfenitoína.

- Vacinas vivas atenuadas (exceto febre amarela). Risco de doença induzida pela vacina, que pode ser fatal. Este risco é aumentado em indivíduos que já estão imunodeprimidos devido à doença subjacente. Use uma vacina inactivada quando tal vacina existir (poliomelite).

Associações a considerar:

- Imunossupressores. Imunossupressão excessiva com risco de linfoproliferação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

MUPHORAN® (fotemustina) deve ser guardado na sua embalagem original, no refrigerador (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS:

MUPHORAN® (fotemustina) é apresentado sob a forma de pó amarelo claro e solução injetável límpida incolor e com odor alcoólico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparar a solução imediatamente antes de sua utilização.

Dissolver o conteúdo do frasco de MUPHORAN® (fotemustina) com a ampola de 4 mL da solução alcoólica estéril e depois de calcular a dose a injetar, diluir a solução em soluto glicosado isotônico a 5% para a administração em infusão intravenosa.

Uma vez que a solução esteja preparada, esta deve permanecer ao abrigo da luz durante o uso: via intravenosa, infusão com duração de uma hora.

Em monoquimioterapia, o tratamento compreende:

- tratamento de indução: 3 administrações consecutivas com uma semana de intervalo, seguida de um repouso terapêutico de 4 a 5 semanas.
- tratamento de manutenção: uma administração de 3 em 3 semanas.

A posologia habitual é de 100 mg/m².

Em poliquimioterapia, a 3^a administração do tratamento de indução é suprimida. A dose permanece de 100 mg/m².

Associação com dacarbazina:

Raros casos de toxicidade pulmonar (síndrome de angústia respiratória aguda do adulto) foram observados quando a fotemustina é associada simultaneamente, no mesmo dia, com doses elevadas de dacarbazina.

A administração simultânea deve ser evitada (ver seção “6. Interações Medicamentosas”).

A administração deve ser realizada seguindo o esquema recomendado abaixo:

Tratamento de indução:

- fotemustina 100 mg/m²/dia nos 1º e 8º dias;
- dacarbazina 250 mg/m²/dia nos 15º, 16º, 17º e 18º dias.

Repouso terapêutico de 5 semanas, e então:

Tratamento de manutenção: a cada três semanas

- fotemustina 100 mg/m²/dia no 1º dia;
- dacarbazina 250 mg/m²/dia nos 2º, 3º, 4º e 5º dias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Durante os ensaios clínicos, os principais efeitos indesejáveis foram hematológicos e puderam afetar as três linhagens de células. Esta toxicidade é retardada e caracterizada por anemia (14%), bem como por trombocitopenia (40,3%) e leucopenia (46,3%) com *nadirs* ocorrendo respectivamente de 4 a 5 semanas e de 5 a 6 semanas após a primeira dose do tratamento de indução. Pancitopenia também pode ocorrer.

A toxicidade hematológica pode ser acentuada em casos de quimioterapia anterior e/ou combinação com outros medicamentos susceptíveis a induzir a toxicidade hematológica.

Um aumento da toxicidade hematológica e gastrointestinal pode ser observado em idosos.

Os efeitos adversos relatados estão listados abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência: muito comum (>1/10), comum (>1/100 e <1/10), incomum (>1/1.000 e <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000), muito rara (<1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios dos sistemas linfáticos e sanguíneo

Reações muito comuns (>1/10):

- Trombocitopenia, leucopenia (grau 3-4);
- Anemia (grau 3-4).

Distúrbios do sistema nervoso

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- Distúrbios neurológicos transitórios sem sequelas (distúrbios da consciência, parestesia, ageusia).

Distúrbios gastrointestinais

Reações muito comuns (>1/10):

Náuseas e vômitos duas horas após a injeção.

Reações Comuns (>1/100 e <1/10):

- Diarreia e dores abdominais

Distúrbios do sistema renal e urinário

Reações Incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- Aumento transitório na ureia.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Reações Incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- Prurido.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Reações Comuns (>1/100 e <1/10):

- Episódios de febre, flebite (inchaço, dor, vermelhidão da veia) no local da injeção no caso de extravasamento (ver seção 5 “Advertências e Precauções”)

Distúrbios hepatobiliares

Reações muito comuns (>1/10):

- Elevações moderadas, transitórias e reversíveis no nível das transaminases, fosfatas alcalinas e bilirrubina.

Reações Desconhecidas

Hepatite

Distúrbios respiratórios, torácicos ou do mediastino

Reações raras (>1/10.000, <1/1.000):

- Casos raros de toxicidade pulmonar (síndrome de angústia respiratória aguda do adulto) foram relatados em associação com dacarbazina (ver seção “6. Interações Medicamentosas”).

Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos):

Agentes antineoplásicos e em particular os agentes alquilantes foram associados a um risco potencial de síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda. Com altas doses cumulativas, casos raros foram relatados com MUPHORAN® (fotemustina), isolado ou em associação com outras quimioterapias, com ou sem radioterapia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em casos de superdosagem, aumentar a vigilância hematológica.

Não existe nenhum antídoto conhecido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

MS N° 1.1278.0053

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Pó Injetável fabricado por:

Cenexi - Laboratoires Thissen S.A.
Rue de la Papyrée 2-6, B 1420 – Braine L'Alleud, Wallon Brabant – Bélgica.

Diluente fabricado por:

Egis Pharmaceuticals PLC.
Bökényföldi út 118-120, Budapest, 1165 Hungria

Importado por:

Laboratórios Servier do Brasil
Estrada dos Bandeirantes, 4.211 – Jacarepaguá – RJ – Indústria Brasileira.
C.N.P.J 42.374.207/0001-76
Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/09/2014



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286810/13-5	10458 – Medicamento Novo - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12						VP / VPS	50 MG/ML PO SOL INJ CT FR VD AMB X 208 MG + AMP VD TRANS DIL X 4 ML
11/09/2014		Notificação de Alteração de texto de bula					Apresentações Restrição de uso Composição Características farmacológicas Contraindicações Advertências e Precauções Interações medicamentosas Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar Reações adversas Superdose Dizeres legais	VPS	50 MG/ML PO SOL INJ CT FR VD AMB X 208 MG + AMP VD TRANS DIL X 4 ML

							<p>Apresentações Composição Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde e por quanto tempo posso guardar este medicamento? O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode causar? Dizeres legais</p>	VP	
--	--	--	--	--	--	--	--	----	--