

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fotémustine 208,00 mg
 Pour un flacon.

La solution reconstituée représente un volume de 4,16 ml, soit 200 mg de fotémustine dans 4 ml de solution.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 80% de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire 1,3 g d'alcool pour 100 mg de fotémustine.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales).

Tumeurs cérébrales malignes primitives.

4.2. Posologie et mode d'administration

Préparer la solution extemporanément.

Dissoudre le contenu du flacon de MUPHORAN avec l'ampoule de 4 ml de soluté alcoolique stérile puis après calcul de la dose à injecter, diluer la solution dans du soluté glucosé isotonique à 5 % pour l'administration en perfusion intraveineuse.

La solution ainsi préparée doit être utilisée à l'abri de la lumière : par voie intraveineuse en perfusion d'une durée d'une heure.

- **En monochimiothérapie**, le traitement comprend :
 - un traitement d'attaque : 3 administrations consécutives à une semaine d'intervalle, suivie d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines ;
 - un traitement d'entretien : une administration toutes les 3 semaines.

La posologie habituelle est de 100 mg/m².

- **En polychimiothérapie**, la 3^e administration du traitement d'attaque est supprimée. La dose reste de 100 mg/m².

Association avec la dacarbazine

De rares cas de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) ont été observés lorsque la fotémustine a été associée simultanément, le même jour, à des doses élevées de dacarbazine.

L'administration simultanée doit être évitée (voir rubrique 4.5).

L'administration doit être faite selon le schéma recommandé suivant :

Traitement d'attaque :

- fotémustine 100 mg/m²/jour aux jours 1 et 8,
- dacarbazine 250 mg/m²/jour aux jours 15, 16, 17 et 18.

Cinq semaines de repos thérapeutique, puis :

Traitement d'entretien : toutes les 3 semaines.

- fotémustine 100 mg/m²/jour au jour 1,
- dacarbazine 250 mg/m²/jour aux jours 2, 3, 4 et 5.

4.3. Contre-indications

- Grossesse, allaitement,
- Hypersensibilité à la fotémustine, ou à l'un des excipients,
- En association avec le vaccin anti-marielle (fièvre jaune) (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Éviter tout contact cutané, muqueux et toute absorption de la solution reconstituée. Le port d'un masque et de gants de protection est conseillé lors de la préparation de la solution. En cas de projection, laver abondamment à l'eau.

Le matériel contaminé doit être éliminé dans des conditions de sécurité.

Enfants : L'utilisation de MUPHORAN n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents, le rapport bénéfique/risque n'ayant pas été établi dans cette population.

Sujets âgés : La toxicité de la fotémustine a été comparée chez des patients de plus de 60 ans et de moins de 60 ans. La survenue de thrombopénie (grade III), leucopénie (grade III) et toxicité gastro-intestinale (grade III) était significativement plus fréquente chez les patients de plus de 60 ans.

Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne (voir rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Des cas de leucémies aiguës et de dysplasies de la moelle osseuse ont été rapportés chez les patients traités par nitroso-urées.

Précautions d'emploi

Il est conseillé de ne pas administrer le produit aux personnes ayant reçu une chimiothérapie depuis moins de 4 semaines (ou 6 semaines en cas de traitement antérieur par nitroso-urée).

L'administration de MUPHORAN ne peut être envisagée que lorsque le nombre de plaquettes et/ou de granulocytes est acceptable, respectivement 100 000/mm³ et 2 000/mm³.

Les numérations des formules sanguines seront effectuées avant chaque nouvelle administration et les doses ajustées en fonction du statut hématologique. Le schéma suivant pourra servir de guide.

Plaquettes (/mm ³)	Granulocytes (/mm ³)	Pourcentage de la dose à administrer
> 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	Report du traitement

Un délai de 8 semaines entre le début du traitement d'attaque et le début du traitement d'entretien est recommandé. Entre deux cycles d'entretien, un délai de 3 semaines est préconisé.

Le traitement d'entretien ne peut être envisagé que lorsque le nombre de plaquettes et/ou de granulocytes est acceptable, respectivement 100 000/mm³ et 2 000/mm³.

Il est conseillé de pratiquer un contrôle des paramètres biologiques hépatiques au cours ou au décours du traitement d'attaque.

Ce médicament contient 80 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire 1,3 g d'alcool pour 100 mg de fotémustine, ce qui équivaut à 32 ml de bière et à 13,3 ml de vin. Cette quantité peut être dangereuse chez les patients atteints d'alcoolisme. Elle doit également être prise en considération chez les patients à haut risque tels que ceux atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

Avant de démarrer la perfusion de MUPHORAN, vérifier que le dispositif de perfusion intraveineux est correctement placé dans la veine afin d'éviter toute extravasation. En cas d'extravasation, arrêter la perfusion.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

INTERACTIONS COMMUNES À TOUS LES CYTOTOXIQUES

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoutent l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, impose, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ **Vaccin antiamarile (fièvre jaune)**

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ **Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)**

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

+ **Vaccins vivants atténués sauf antiamarile**

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

+ **Immunosuppresseurs**

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

INTERACTIONS SPÉCIFIQUES À LA FOTÉMUSTINE

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Dacarbazine**

Avec la dacarbazine à doses élevées : risque de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte).

Ne pas utiliser simultanément mais respecter un délai d'une semaine entre la dernière administration de fotémustine et le premier jour de la cure de dacarbazine (voir rubrique 4.2).

4.6. Grossesse et allaitement

MUPHORAN doit être administré en association avec une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer. Les hommes devront être informés des mesures contraceptives adéquates à utiliser.

Grossesse

Il n'existe pas de données, ou des données limitées, concernant l'utilisation de MUPHORAN chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

MUPHORAN est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraceptif (voir rubrique 4.3).

Allaitement

L'excrétion de la fotémustine ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue.

Un risque chez le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

MUPHORAN est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Des études de toxicité de doses répétées de fotémustine chez l'animal ont montré que la fertilité était affectée chez les mâles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Cependant, il n'est pas recommandé de conduire immédiatement après une administration de MUPHORAN.

4.8. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, les principaux effets indésirables ont été d'ordre hématologique, pouvant toucher les 3 lignées. Cette toxicité est retardée et caractérisée par une anémie (14 %) ainsi que par une thrombopénie (40,3 %) et par une leucopénie (46,3 %) dont le nadir survient respectivement 4 à 5 semaines et 5 à 6 semaines après la première administration au cours du traitement d'attaque. Des pancytopénies peuvent survenir.

L'hématotoxicité et la toxicité gastro-intestinale sont plus sévères chez les sujets de plus de 60 ans.

Les effets indésirables rapportés sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent :

- Thrombocytopénie, leucopénie (grade 3-4),
- Anémie (grade 3-4).

Affections du système nerveux

Peu fréquent :

- Troubles neurologiques transitoires et sans séquelle (troubles de la conscience, paresthésies, agueusie).

Affections gastro-intestinales.

Très fréquent :

- Nausées et vomissements modérés dans les 2 heures qui suivent l'injection.

Fréquent :

- Diarrhées, douleurs abdominales.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :

- Élévation transitoire de l'urée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :

- Prurit.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent :

- Épisode fébrile,
- Veinite au point d'injection.

Affections hépatobiliaires

Très fréquent

- Élévations modérées, transitoires et réversibles des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

Inconnu

- Hépatite cytolytique, cholestatique ou mixte.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

De rares cas de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) ont été observés en association avec la dacarbazine (voir rubrique 4.5 Interactions médicamenteuses). Une toxicité pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle a également été rapportée avec la fotémustine .

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Les agents antinéoplasiques et particulièrement les agents alkylants ont été associés à un risque potentiel de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë. À doses cumulées élevées, de rares cas ont été rapportés avec MUPHORAN, en association ou non avec d'autres chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté *via* le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.anism.sante.fr

4.9. Surdosage

Surveillance hématologique accrue. Il n'y a pas d'antidote connu.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, agents alkylants, nitroso-urées code ATC : L01AD05

La fotémustine est un agent anticancéreux cytostatique de la famille des nitroso-urées, à effet alkylant et carbamylant, à spectre d'activité antitumorale expérimentale large.

Sa formule chimique comporte un bioisostère de l'alanine (acide amino-1-éthylphosphonique) qui facilite la pénétration cellulaire et le franchissement de la barrière hématoencéphalique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, après perfusion intraveineuse, la cinétique d'élimination plasmatique est mono- ou bi-exponentielle avec une demi-vie terminale courte.

La molécule est pratiquement totalement métabolisée.

La fixation aux protéines plasmatiques est faible (25 à 30 %). La fotémustine franchit la barrière hémato-meningée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'études menées sur la reproduction avec la fotémustine. Les autres molécules de la classe des nitroso-urées se sont avérées être tératogènes et embryotoxiques lors d'études chez l'animal.

Des études de toxicité de doses répétées de fotémustine chez le rat et le chien ont montré que la fertilité était affectée chez les mâles (azoospermie et atrophie testiculaire chez le rat).

La fotémustine présente un caractère mutagène (tests de mutation sur *Salmonella typhimurium* et *E. coli*), ainsi qu'un caractère clastogène (test du micronucleus chez la souris, test *in vitro* sur lymphocyte humain).

La fotémustine présente *in vitro* un effet transformant et initiateur sur deux lignées étudiées (tests sur cellules embryonnaires de hamster syrien et sur cellules BALB/3T3). La fotémustine possède un potentiel cancérogène lié à son potentiel génotoxique et se comporte comme un initiateur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant : éthanol à 80 % v/v (soit éthanol à 96 % v/v et eau pour préparations injectables).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans à l'abri de la lumière.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur entre + 2° C et + 8° C.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun et ampoule de solvant en verre (4 ml).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LES LABORATOIRES SERVIER

50 RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 331 870-2 : 208 mg de poudre en flacon (verre brun) + 4 ml de solvant en ampoule (verre).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Première autorisation : 14/14/1989

Renouvellement : 14/04/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Aout 2015

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialités en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9137580 (flacon) : 501,56 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Agréé collectivités.

Au travers des engagements écrits de sa Direction, Servier s'inscrit dans une démarche Qualité d'amélioration continue de ses pratiques d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments conformément à la Charte signée par le LEEM et le CEPS et à son référentiel de certification émis par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Le collaborateur qui vous a remis le présent document exerce ces missions dans le respect des règles de déontologie d'organisation des rencontres avec les professionnels de santé qu'il est à même de vous présenter. Ces règles sont également à votre disposition sur notre site internet <http://servier.fr> rubrique « médicaments ».

Information médicale : Servier International – 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex

- Questions d'ordre scientifique ou médical : Tél. 01 55 72 60 00

- Qualité de la visite médicale ou autre demande (CNIL *) : Tél. 01 55 72 48 78

** Dans le cadre des activités d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments LES LABORATOIRES SERVIER, situés au 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, sont amenés à recueillir des données à caractère personnel vous concernant. En application des articles 38 et suivants de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez demander à accéder, rectifier ou vous opposer au traitement de ces données en nous contactant à l'adresse mail suivante : protectiondesdonnees@servier.com.*

16 HP 5006 FF V2