

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

4. DONNEES 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

Posologie

- **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^{ème} 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 aigüe 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'association 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.

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.

4.3. Contre-indications

- Grossesse, allaitement,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- En association avec le vaccin anti-amarile (fièvre jaune) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Eviter 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.

Population pédiatrique

L'utilisation de MUPHORAN n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents, le rapport bénéfice/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.).

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

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 nitrosourée).

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 (/mm³)	Granulocytes (/mm³)	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. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

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, aspirer le volume extravasé dans la mesure du possible et immobiliser le membre en position élevée.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

INTERACTIONS COMMUNES A 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'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, 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 A 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. Fertilité, grossesse et allaitement

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).

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.

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

Résumé du profil de sécurité

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.

Tableau des effets indésirables

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).

MedDRA Système-organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie
		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
		Vomissements modérés dans les 2 heures qui suivent l'injection
	Fréquent	Diarrhées
		Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Elévations modérées, transitoires et réversibles des transaminases
		Elévations modérées, transitoires et réversibles des phosphatases alcalines
		Elévations modérées, transitoires et réversibles de la bilirubine.
	Inconnu	Hépatite cytolytique, cholestatique ou mixte

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Elévation transitoire de l'urée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Episode fébrile
		Phlébite (tuméfaction, douleur, rougeur de la veine) au point d'injection en cas d'extravasation (voir rubrique 4.4)

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). 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. A 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.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasique, agents alkylants, nitrosourées, code ATC : L01AD05

La fotémustine est un agent anti-cancéreux cytostatique de la famille des nitrosourées, à effet alkylant et carbamylant, à spectre d'activité anti-tumorale 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 nitrosourées 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 cancérigène lié à son potentiel génotoxique et se comporte comme un initiateur.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant : éthanol à 80 % v/v (soit éthanol à 95 % 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

A 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

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

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

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

Fotémustine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Fotémustine208,00 mg

Pour un flacon.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Solvant : éthanol à 80% v/v (soit éthanol à 95 % et eau pour préparations injectables).

Excipient à effet notoire : éthanol à 95 v/v.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Perfusion intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C et maintenir à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Le matériel utilisé et la solution restante doivent être éliminés dans des conditions de sécurité.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

LES LABORATOIRES SERVIER
50 RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX

Exploitant

LES LABORATOIRES SERVIER
50 RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

Fotémustine.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion intraveineuse.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

208 mg de poudre en flacon.

4 ml de solvant en ampoule.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion)

Fotémustine

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) ?
3. Comment utiliser MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE MUPHORAN poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Cytostatique, agent alkylant - code ATC : L01AD05

Ce médicament est un cytotatique : il empêche la croissance de certaines cellules.

Ce médicament est indiqué dans le traitement de certaines maladies cérébrales ou certaines maladies de la peau.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER MUPHORAN poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) ?

N'utilisez jamais MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la fotémustine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6,
- chez les femmes enceintes ou allaitantes (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »),
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique « Autres médicaments et MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) »).

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Avertissement

Ce médicament est déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués (sauf le vaccin contre la fièvre jaune, voir rubrique « N'utilisez jamais MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) ») (rougeole, rubéole, oreillons, poliomyélite, tuberculose, varicelle), la phénytoïne et la fosphénytoïne (médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) (voir rubrique « Autres médicaments et MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) »).

MUPHORAN[®] n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent.

Chez les personnes âgées de plus de 60 ans, la diminution du nombre de plaquettes et de globules blancs ainsi que l'apparition de troubles gastro-intestinaux sont plus fréquentes.

Des cas de leucémies aiguës (cancers du sang) et de dysplasies (anomalies) de la moelle osseuse ont été rapportés chez les patients traités par cette classe de médicaments.

Précautions

Ce traitement ne peut être administré que sous surveillance médicale rigoureuse. Celle-ci comporte habituellement :

- Un examen médical,
- Des examens biologiques précisant notamment l'état du sang (numération et formule sanguines), de la fonction hépatique. Cette surveillance est particulièrement étroite, en cas d'anomalies de la numération sanguine, ou de traitements cytotostatiques antérieurs ou associés.

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. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épiléptiques.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion).

Enfants et Adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion)

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE en association avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique «N'utilisez jamais MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) »).

Ce médicament est DECONSEILLE en association avec les vaccins vivants atténués (sauf le vaccin contre la fièvre jaune, voir rubrique « N'utilisez jamais MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion)») (rougeole, rubéole, oreillons, poliomyélite, tuberculose, varicelle), la phénytoïne et la fosphénytoïne (médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) (voir rubrique « Avertissement »).

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

MUPHORAN[®], poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse, allaitement et fertilité

N'utilisez jamais MUPHORAN[®] si vous êtes enceinte ou si vous désirez être enceinte. Vous devez utiliser un moyen de contraception adéquat pendant la durée de votre traitement par MUPHORAN[®]. Si vous apprenez que vous êtes enceinte pendant votre traitement par MUPHORAN[®], prévenez immédiatement votre médecin.

N'utilisez jamais MUPHORAN[®] si vous allaitez.

Si vous désirez être enceinte ou allaiter, parlez-en d'abord à votre médecin.

Les hommes traités par MUPHORAN[®] doivent aussi employer des moyens de contraception efficaces pendant le traitement.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'est pas recommandé de conduire immédiatement après l'administration de MUPHORAN[®].

MUPHORAN®, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) contient de l'éthanol à 95% v/v.

3. COMMENT UTILISER MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) ?

MUPHORAN® vous sera administré par un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des agents cytotoxiques.

Posologie

Le traitement habituel comporte des perfusions intraveineuses, une injection par semaine, 3 semaines de suite, suivies d'un repos de 4 à 5 semaines, puis une injection toutes les 3 semaines.

Dans tous les cas, se conformer strictement à la prescription de votre médecin.

Mode et voie d'administration

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

Eviter 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.

Dissoudre le contenu du flacon de fofémustine avec 4 ml de soluté alcoolique stérile, exactement mesurés puis, compte tenu de la dose prescrite à injecter, diluer la solution dans du soluté glucosé isotonique à 5 % pour l'administration en perfusion intraveineuse.

Le matériel contaminé et la solution non utilisée doivent être éliminés dans les conditions de sécurité.

Si vous avez utilisé plus de MUPHORAN®, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser MUPHORAN®, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) :

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser MUPHORAN®, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) :

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très Fréquent (survenue chez plus de 1 utilisateur sur 10) :

- Baisse des globules blancs et des plaquettes sanguines, cette baisse est tardive (habituellement 4 à 6 semaines après le début du traitement). La baisse des globules blancs peut s'accompagner de frissons et de fièvre qui nécessitent immédiatement un avis médical
- Anémie (Diminution du nombre de globules rouges),
- Nausées et vomissements modérés dans les 2 heures qui suivent l'injection.
- Elévations modérées, transitoires et réversibles des marqueurs sanguins de l'activité du foie (transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine)

Fréquent (survenue chez moins de 1 utilisateur sur 10 mais chez plus de 1 utilisateur sur 100)

- Diarrhées, douleurs abdominales
- Température
- Phlébite (gonflement, douleur, rougeur de la veine) au point d'injection en cas d'incident de perfusion.

Peu Fréquent (survenue chez moins de 1 utilisateur sur 100 mais chez plus de 1 utilisateur sur 1 000)

- Démangeaisons ; peuvent aussi s'observer des fourmillements, des troubles du goût et des troubles de la conscience transitoires et régressifs,

- Elévation transitoire de l'urée
- Une baisse simultanée des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes peut survenir,

Rare (survenue chez moins de 1 utilisateur sur 1 000 mais chez plus de 1 utilisateur sur 10 000) :

- De rares cas de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) ont été observés en cas d'association à un autre médicament (dacarbazine). Une toxicité pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle (inflammation des poumons caractérisée par une toux et des difficultés à respirer, souffle court (dyspnée) a également été rapportée avec la fotémustine,
- Les anti-cancéreux de cette classe ont été associés à un risque potentiel de maladies de la moelle osseuse et du sang. A doses cumulées élevées, de rares cas ont été rapportés avec MUPHORAN, en association ou non avec d'autres chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie.

Fréquence inconnue (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles) :

- Des cas d'inflammation du foie (hépatites) ont également été observés.

Ces troubles peuvent survenir même si le traitement a un effet favorable. Il faut les signaler au médecin qui a en charge votre traitement.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER MUPHORAN®, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le conditionnement extérieur après EXP.

Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C et à l'abri de la lumière.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion)

- La substance active est :
Fotémustine 208,00 mg

Pour un flacon.

- Les autres composants sont :
Solvant : éthanol à 95 % v/v, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de poudre et solvant pour usage parentéral à diluer (perfusion).

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 ampoule de solvant.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

LES LABORATOIRES SERVIER

50, RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

LES LABORATOIRES SERVIER

50, RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

Fabricant

CENEXI – LABORATOIRES THISSEN SA

RUE DE LA PAPYREE 2-4
1420-BRAINE L'ALLEUD
BELGIQUE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Sans objet.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).