

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Carmustine/Tillomed 100 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg καρμουστίνης.

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση (βλέπε παράγραφο 6.6) ένα mL διαλύματος περιέχει 33,3 mg καρμουστίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει 3 mL προπυλενογλυκόλης (που ισοδυναμεί με 3,1125 g).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κόνις: Ανοιχτόχρωμη κίτρινη σκόνη με μικρές ποσότητες ξηρών νιφάδων ή σε μορφή ξηρής στέρεας μάζας.

Διαλύτης: Διαυγές, άχρωμο, ιξώδες υγρό.

Το pH και η ωσμωμοριακότητα των έτοιμων για χρήση διαλυμάτων προς έγχυση είναι:

pH: 4,0 έως 6,8 είτε αραιωμένη σε φυσιολογικό ορό ή σε διάλυμα δεξτρόζης 5%.

Οσμωμοριακότητα: 320 έως 390 mOsmol/l (εάν αραιωθεί σε ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/mL [5%]) ή σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL [0,9%]).

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Carmustine/Tillomed ενδείκνυται ως παρηγορητική μονοπαραγοντική θεραπεία ή ως καθιερωμένη συνδυαστική θεραπεία με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τα εξής:

- όγκοι του εγκεφάλου - γλοιοβλάστωμα, μυελοβλάστωμα, αστροκυττάρωμα και μεταστατικοί όγκοι στον εγκέφαλο.
- Πολλαπλό μυέλωμα – σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή όπως η πρεδνιζόνη.
- Νόσος του Hodgkin – ως δευτερεύουσα θεραπεία σε συνδυασμό με άλλα εγκεκριμένα φάρμακα σε ασθενείς που υποτροπιάζουν ενώ λαμβάνουν θεραπεία με την κύρια αγωγή ή που δεν ανταποκρίνονται στην κύρια αγωγή.
- Μη Hodgkin λεμφώματα – ως δευτερεύουσα θεραπεία σε συνδυασμό με άλλα εγκεκριμένα φάρμακα σε ασθενείς που υποτροπιάζουν ενώ λαμβάνουν θεραπεία με την κύρια αγωγή ή που δεν ανταποκρίνονται στην κύρια αγωγή.
- Όγκοι στον γαστρεντερικό σωλήνα
- Κακόηθες μελάνωμα, σε συνδυασμό με άλλα αντineοπλασματικά φάρμακα.
- Προετοιμασία πριν από την αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (SCT) σε κακοήθεις αιματολογικές παθήσεις (λέμφωμα Hodgkin / Non-Hodgkin)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Carmustine/Tillomed πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από ειδικούς με εμπειρία στον τομέα της χημειοθεραπείας και υπό κατάλληλη ιατρική επίβλεψη.

Δοσολογία

Αρχικές δόσεις

Η συνιστώμενη δόση του Carmustine/Tillomed ως μονοθεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία είναι 150 έως 200 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 6 εβδομάδες. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση ή να διαιρεθεί σε ημερήσιες εγχύσεις, όπως 75 έως 100 mg/m² σε δύο διαδοχικές ημέρες.

Όταν το Carmustine/Tillomed χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μυελοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ή σε ασθενείς στους οποίους τα αποθέματα του μυελού του οστών έχουν εξαντληθεί, οι δόσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται σύμφωνα με το αιματολογικό προφίλ του ασθενούς, όπως παρουσιάζεται στη συνέχεια.

Παρακολούθηση και επόμενες δόσεις

Δεν θα πρέπει να χορηγηθεί επαναληπτικός κύκλος του Carmustine/Tillomed έως ότου τα κυκλοφορούντα στοιχεία του αίματος να έχουν επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα (αιμοπετάλια άνω των 100.000/mm³, λευκοκύτταρα άνω των 4.000/mm³). Το χρονικό διάστημα που πρέπει να παρέλθει είναι συνήθως έξι εβδομάδες. Θα πρέπει να παρακολουθείται συχνά η γενική εξέταση αίματος, ενώ δεν θα πρέπει να χορηγούνται επαναληπτικοί κύκλοι πριν από την παρέλευση έξι εβδομάδων λόγω της καθυστερημένης αιματολογικής τοξικότητας.

Οι δόσεις που θα ακολουθήσουν την αρχική δόση θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την αιματολογική απόκριση του ασθενούς στην προηγούμενη δόση, τόσο στην περίπτωση μονοθεραπείας όσο και στην περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με άλλα μυελοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Το παρακάτω διάγραμμα προτείνεται ως οδηγός για την προσαρμογή της δοσολογίας:

Πίνακας 1

Χαμηλότερη τιμή μετά την προηγούμενη δόση		Ποσοστό της προηγούμενης δόσης που πρέπει να χορηγηθεί, %
Λευκοκύτταρα / mm ³	Αιμοπετάλια / mm ³	
>4.000	>100.000	100
3.000 – 3.999	75.000 – 99.999	100
2.000 – 2.999	25.000 – 74.999	70
<2.000	<25.000	50

Στις περιπτώσεις όπου η χαμηλότερη τιμή μετά την αρχική δόση δεν συμπίπτει να είναι στην ίδια γραμμή για τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια (π.χ. λευκοκύτταρα >4.000 και αιμοπετάλια <25.000), θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τιμή που αντιστοιχεί στο χαμηλότερο ποσοστό της προηγούμενης δόσης (π.χ. εάν αιμοπετάλια <25.000 τότε θα πρέπει να χορηγηθεί κατά το μέγιστο το 50% της προηγούμενης δόσης).

Σχήμα προετοιμασίας πριν από το SCT

Η καρμουστίνη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες πριν από το SCT σε ενδοφλέβια δόση 300 - 600 mg / m².

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Σε ασθενείς με εξασθενημένη νεφρική λειτουργία, η δόση της καρμουστίνης θα πρέπει να μειωθεί ανάλογα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Ηλικιωμένοι

Γενικά, η επιλογή δόσης για έναν ηλικιωμένο ασθενή πρέπει να γίνεται με προσοχή, ξεκινώντας συνήθως από το κατώτερο όριο του δοσολογικού εύρους, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και εξετάζοντας συνοδό νόσο ή άλλη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, απαιτείται προσοχή κατά την επιλογή της δόσης και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να μειώνεται αναλόγως.

Παιδιά και Έφηβοι

Το Carmustine/Tillomed αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.3) λόγω του υψηλού κινδύνου πνευμονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης:

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση.

Η συνιστώμενη ανασύσταση και αραίωση έχει ως αποτέλεσμα ένα διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο μητρικό διάλυμα, το οποίο πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με έως 500 mL χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9%) ενέσιμου διαλύματος, ή δεξτρόζη 50 mg/mL (5%) ενέσιμου διαλύματος.

Το έτοιμο προς χρήση διάλυμα για έγχυση, που προκύπτει, πρέπει έπειτα να χορηγηθεί αμέσως μέσω ενδοφλέβιας στάγδην έγχυσης για ένα διάστημα μίας έως δύο ωρών, χωρίς έκθεση στο φως. Η διάρκεια της έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη της μίας ώρας, διαφορετικά θα οδηγήσει σε κάψιμο και πόνο στην περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης. Η περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης πρέπει να παρακολουθείται κατά τη χορήγηση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλες νιτροζουρίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Καταστολή του μυελού των οστών βαριάς μορφής ή μυелоκαταστολή.
- Νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (τελικού σταδίου).
- Παιδιά και έφηβοι.
- Θηλασμός (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πνευμονική τοξικότητα, η οποία χαρακτηρίζεται από πνευμονικές διηθήσεις ή/και ίνωση, έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται με συχνότητα που κυμαίνεται έως και 30%. Η πνευμονική τοξικότητα μπορεί να συμβεί εντός 3 ετών από τη θεραπεία. Η συχνότητα των παρενεργειών φαίνεται ότι σχετίζεται με τη δόση και οι αθροιστικές δόσεις των 1.200-1.500 mg/m² συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα για ίνωση του πνεύμονα. Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται το κάπνισμα, η παρουσία αναπνευστικών παθήσεων, οι προϋπάρχουσες ακτινολογικές ανωμαλίες, η επακόλουθη ή ταυτόχρονη ακτινοβόληση του θώρακα, καθώς και ο συνδυασμός με άλλους παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική βλάβη. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται μελέτες πνευμονικής λειτουργίας και ακτινογραφία θώρακος αναφοράς σε συνδυασμό με συχνές εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς με τιμή αναφοράς κάτω από 70% της προβλεπόμενης βίας ζωτικής χωρητικότητας (FVC) ή της διαχυτικής ικανότητας μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) διατρέχουν ιδιαίτερος κίνδυνο.

Σε ασθενείς που έλαβαν καρμουςτίνη στην παιδική ηλικία ή στην εφηβεία, έχουν περιγραφεί περιστατικά πνευμονικής ίνωσης με καθυστέρηση έναρξης (έως και 17 χρόνια μετά τη θεραπεία).

Η ηπατική και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να ελέγχονται πριν από τη θεραπεία και να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος πνευμονικής τοξικότητας με θεραπευτικές αγωγές και SCT σε γυναίκες. Μέχρι σήμερα, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος έχει περιγραφεί για την ίδια τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπευτικής αγωγής χωρίς καρμουςτίνη (π.χ. TBI ή βουσουλφάνη, κυκλοφωσφαμίδη) ή με καρμουςτίνη (BEAM: καρμουςτίνη, etoposide, cytarabine και melphalan ή CBV: κυκλοφωσφαμίδη, καρμουςτίνη και ετοποσίδη).

Θεραπεία υψηλής δόσης με καρμουςτίνη (ειδικά με 600 mg / m²) πριν από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης και σοβαρότητας πνευμονικής τοξικότητας. Επομένως, σε ασθενείς με άλλους κινδύνους για πνευμονική τοξικότητα, η χρήση καρμουςτίνης πρέπει να σταθμίζεται έναντι των κινδύνων.

Θεραπεία υψηλής δόσης

Η θεραπεία υψηλής δόσης με καρμουςτίνη αυξάνει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα των λοιμώξεων, την καρδιακή, ηπατική, γαστρεντερική και νεφρική τοξικότητα, καθώς και διαταραχές του νευρικού συστήματος και διαταραχές ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υποφωσφαταιμία).

Συννοσηρότητες και κακή κατάσταση της νόσου

Ασθενείς με συννοσηρότητα και φτωχότερη κατάσταση ασθένειας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους ασθενείς

Η καρμουστίνη είναι καρκινογόνος στους αρουραίους και στους ποντικούς σε δόσεις που είναι χαμηλότερες από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο βάσει της επιφάνειας σώματος.

Τοξικότητα μυελού των οστών

Η καθυστερημένη και αθροιστική τοξικότητα του μυελού των οστών αποτελεί μια συχνή και βαριά τοξική ανεπιθύμητη αντίδραση του Carmustine/Tillomed. Η πλήρης γενική εξέταση αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται συχνά για τουλάχιστον έξι εβδομάδες μετά τη δόση. Σε περίπτωση μειωμένου αριθμού κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων ή ερυθροκυττάρων, είτε λόγω της προηγούμενης χημειοθεραπείας είτε λόγω άλλης αιτίας, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται, βλ. πίνακα 1, παράγραφο 4.2. Εκτός αυτού, πρέπει να ελέγχεται και να παρακολουθείται τακτικά η λειτουργία του ήπατος, των νεφρών και των πνευμόνων όσο διαρκεί η θεραπεία με την καρμουστίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαναληπτικές δόσεις του Carmustine/Tillomed δεν θα πρέπει να χορηγούνται συχνότερα από κάθε έξι εβδομάδες.

Η μυελοκαταστολή είναι πολύ συχνή και ξεκινά 7-14 ημέρες χορήγησης με ανάρρωση 42-56 ημέρες χορήγησης. Η μυελοκαταστολή σχετίζεται με τη δόση και την αθροιστική δόση και είναι συχνά διφασική. Η θρομβοπενία είναι γενικά πιο έντονη από τη λευκοπενία, αλλά και οι δύο είναι περιοριστικές της δόσης ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αναιμία είναι συχνή, αλλά συνήθως είναι λιγότερο έντονη.

Η μυελοτοξικότητα του Carmustine/Tillomed είναι αθροιστική και συνεπώς η προσαρμογή της δοσολογίας πρέπει να εξετάζεται με βάση τη χαμηλότερη τιμή στις εξετάσεις αίματος από τις προηγούμενες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή κύησης ενώ λαμβάνουν τη θεραπεία και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της.

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρμουστίνη και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία. (βλ. παράγραφο 4.6)

Το Carmustine/Tillomed περιέχει Προπυλενογλυκόλη

Η προπυλενογλυκόλη σε αυτό το φάρμακο μπορεί να έχει τα ίδια αποτελέσματα με την κατανάλωση οινόπνευματος και να αυξήσει την πιθανότητα παρενεργειών.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά κάτω των 5 ετών.

Χρησιμοποιήστε αυτό το φάρμακο μόνο εάν συνιστάται από ιατρό. Ο ιατρός σας ενδέχεται να πραγματοποιήσει επιπλέον ελέγχους ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Παρεντερική χορήγηση

Η ενδοαρτηριακή συμβατότητα δεν έχει ελεγχθεί. Μπορεί να προκληθεί βαριά ιστική βλάβη σε περίπτωση ακούσιας ενδοαρτηριακής χορήγησης.

Η πειραματική απευθείας ένεση Carmustine/Tillomed στην καρωτιδική αρτηρία έχει σχετιστεί με την εμφάνιση οφθαλμικής τοξικότητας.

Κατά τη χορήγηση της καρμουστίνης ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις στο σημείο χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.8). Δεδομένης της πιθανότητας εξαγγείωσης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση του σημείου έγχυσης για πιθανή διήθηση κατά τη χορήγηση. Προς το παρόν δεν υπάρχει κάποια γνωστή ειδική μέθοδος διαχείρισης της εξαγγείωσης.

Η τυχαία επαφή του ανασυσταμένου διαλύματος έγχυσης με το δέρμα είχε ως αποτέλεσμα εγκαύματα και υπερβολική χρώση στις πληγείσες περιοχές.

Έχει αναφερθεί τοπική τοξικότητα στους μαλακούς ιστούς που οφείλεται στην εξαγγείωση της καρμουστίνης. Η διεύδυση της καρμουστίνης μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο, πόνο, ερύθημα, κάψιμο και νέκρωση του δέρματος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαινυτοΐνη και δεξαμεθαζόνη

Σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να αναμένεται μειωμένη δραστηριότητα των αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Σιμετιδίνη

Η ταυτόχρονη χρήση με σιμετιδίνη οδηγεί σε καθυστερημένη, μείζονα, πιθανολογούμενη, αυξημένη τοξική επίδραση της καρμουστίνης (λόγω αναστολής του μεταβολισμού της καρμουστίνης) ή αυξημένη μυελοτοξικότητα (π.χ. λευκοπενία και ουδετεροπενία).

Διγοξίνη

Η ταυτόχρονη χρήση με διγοξίνη οδηγεί σε καθυστερημένη, μέτρια, πιθανολογούμενη, μειωμένη επίδραση της διγοξίνης (λόγω μειωμένης απορρόφησης της διγοξίνης).

Μελφαλάνη

Η ταυτόχρονη χρήση με μελφαλάνη οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής τοξικότητας.

Θρομβοπενία και λευκοπενία αναμένονται όταν η καρμουστίνη συνδυάζεται με άλλα μυελοκατασταλτικά φάρμακα π.χ. μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφαμίδη, προκαρβαζίνη, χλωρομεθίνη (μουστάρδα αζώτου), φθοριοουρακίλη, βινμπλαστίνη, ακτινομυκίνη (δακτινομυκίνη), βλεομυκίνη, δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη) – ή σε ασθενείς των οποίων ο μυελός των οστών μειώνεται λόγω της ίδιας της νόσου ή προηγούμενης θεραπείας.

Υπάρχει μια πιθανότητα διασταυρούμενης ανθεκτικότητας με άλλες αλκυλιωτικές ουσίες, π.χ. χλωρομεθίνη και κυκλοφωσφαμίδη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για να αποφύγουν την εγκυμοσύνη ενόσω λαμβάνουν θεραπεία και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρμουστίνη και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Η καρμουστίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς σε κατάσταση εγκυμοσύνης.

Η ασφαλής χρήση κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει τεκμηριωθεί και συνεπώς το όφελος πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου τοξικότητας. Η καρμουστίνη είναι εμβρυοτοξική σε αρουραίους και κουνέλια και τερατογόνος σε αρουραίους

όταν χορηγείται σε δόσεις που ισοδυναμούν με τη δόση στον άνθρωπο. Εάν η καρμουστίνη χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει καρμουστίνη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται πλήρως σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο τον οποίο διατρέχει το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η καρμουστίνη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το Carmustine/Tillomed αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και έως και επτά ημέρες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η καρμουστίνη μπορεί να μειώσει την ανδρική γονιμότητα. Οι άνδρες πρέπει να ενημερώνονται για τον δυνητικό κίνδυνο στειρότητας και να αναζητούν συμβουλευτική γονιμότητας/οικογενειακού προγραμματισμού πριν από τη θεραπεία με καρμουστίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις συνέπειες του φαρμάκου στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η ζάλη είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί με αυτό το φάρμακο και μπορεί να εμποδίσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Στον πίνακα περιλαμβάνονται ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, αλλά μπορεί να μην έχουν απαραίτητα αιτιολογική συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν. Δεδομένου ότι οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται υπό πολύ ειδικές συνθήκες, τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται ενδεχομένως δεν αντανακλούν τα ποσοστά που παρατηρούνται στην κλινική πρακτική. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται γενικά εφόσον αναφέρθηκαν από περισσότερο από 1% από τους ασθενείς στη μονογραφία του προϊόντος ή στις κύριες δοκιμές ή/και εφόσον προσδιορίστηκε ότι ήταν κλινικά σημαντικές. Όταν υπάρχουν δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται εφόσον η συχνότητα εμφάνισης είναι $\geq 5\%$ υψηλότερη στην ομάδα θεραπείας.

Η υψηλή δόση ορίζεται ως $>200 \text{ mg/m}^2$

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της καρμουστίνης, ταξινομημένες βάσει κατηγορίας οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας κατά τη σύμβαση συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας:

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
		Οι κλινικά σημαντικές παρενέργειες εμφανίζονται με <i>πλάγια γραφή</i>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μη γνωστές	Ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης)
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές	Οξεία λευχαιμία, μυελοδυσπλασία - μετά από μακροχρόνια χρήση.
	Άγνωστη	Δευτερεύουσες κακοήθειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία.
	Πολύ συχνές	<i>Μυελοκαταστολή</i>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Αλλεργική αντίδραση
Διατροφικές και μεταβολικές διαταραχές	Άγνωστες	Διαταραχές ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υποφωσφαταιμία))
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αταξία, ζάλη, κεφαλαλγία.
	Συχνές	Εγκεφαλοπάθεια (θεραπεία υψηλής δόσης και δοσοπεριοριστική).
	Μη γνωστές	Μυϊκό άλγος, κατάσταση μεγάλης επιληψίας (status epilepticus), επιληπτική κρίση, γενικευμένη επιληπτική κρίση (grand mal).
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Οφθαλμικές τοξικότητες, παροδική ερυθρίαση επιπεφυκότα και θαμπή όραση· αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς
	Σπάνιες	Νευρορετινίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση, λόγω της περιεκτικότητας σε οινόπνευμα του αραιωτικού (θεραπεία υψηλής δόσης).
	Μη γνωστές	Ταχυκαρδία, θωρακικό άλγος
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Φλεβίτιδα
	Σπάνιες	Φλεβοαποφρακτική νόσος (θεραπεία υψηλής δόσης).
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	<i>Πνευμονική τοξικότητα¹, διάμεση ίνωση (με παρατεταμένη θεραπεία και αθροιστική δόση* > 1400 mg/m²), Πνευμονίτιδα (για δόσεις >450mg/m²).</i>
	Σπάνιες	<i>Διάμεση ίνωση (με χαμηλές δόσεις).</i>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	<i>Ναυτία και έμετος, σοβαρό εμετογόνο δυναμικό > 250 mg / m² μεσαίο-υψηλό. ξεκινά εντός 2-4 ωρών μετά τη χορήγηση και διαρκεί 4-6 ώρες</i>
	Συχνές	Ανορεξία, δυσκοιλιότητα, διάρροια,

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
		Οι κλινικά σημαντικές παρενέργειες εμφανίζονται με <i>πλάγια γραφή</i>
		στοματίτιδα.
	Σπάνιες	Γαστρεντερική αιμορραγία
	Άγνωστες	Ουδετεροπενική εντεροκολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Ηπατοτοξικότητα, αναστρέψιμη, καθυστερημένη έως και 60 ημέρες μετά τη χορήγηση (θεραπεία υψηλής δόσης και δοσοπεριοριστική), που εκδηλώνεται με: - χολερυθρίνη, αναστρέψιμη αύξηση - αλκαλική φωσφατάση, αναστρέψιμη αύξηση - SGOT, αναστρέψιμη αύξηση.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μη γνωστές	<i>Κίνδυνος εξαγγελίωσης: φλυκταινογόνος Δράση</i>
	Πολύ συχνές	Δερματίτιδα η οποία συνδέεται με τοπική χρήση και βελτιώνεται με μειωμένη συγκέντρωση του παρασκευασμένου προϊόντος, υπέρχρωση, παροδική, λόγω τυχαίας επαφής με το δέρμα.
	Συχνές	Αλωπεκία, έξαψη (λόγω της περιεκτικότητας οινόπνευματος του αραιωτικού, αυξάνει όταν το χρονικό διάστημα χορήγησης είναι μικρότερο από 1-2 ώρες, αντίδραση στο σημείο της ένεσης).
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια, αζωθαιμία, μείωση του όγκου των νεφρών
	Σπάνιες	<i>Νεφρική τοξικότητα</i>
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Σπάνιες	Γυναικομαστία.
	Μη γνωστές	Στειρότητα, τερατογένεση.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Αίσθημα καύσου στο σημείο της ένεσης
	Πολύ σπάνιες	Θρομβοφλεβίτιδα

¹Η πνευμονική τοξικότητα έχει εκδηλωθεί και ως πνευμονίτιδα και διάμεση πνευμονική νόσος μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

* Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος πνευμονικής τοξικότητας κατά τη θεραπεία με καθεστώτα κλιματισμού και HPCT για γυναίκες. Μέχρι στιγμής, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος περιγράφεται για την ίδια τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των καθεστώτων κλιματισμού χωρίς καρμουςτίνη (π.χ. TBI ή βουσουλφάνη-κυκλοφωσφαμίδη) ή με καρμουςτίνη (BEAM: καρμουςτίνη, ετοπασίδη, κυταραβίνη και μελφαλάνη ή CBV: κυκλοφωσφαμίδη, καρμουςτίνη και ετοπασίδη).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Η μυελοκαταστολή είναι πολύ συχνή και ξεκινά 7-14 ημέρες από τη χορήγηση με ανάρρωση στις 42-56 ημέρες από τη χορήγηση. Η μυελοκαταστολή σχετίζεται με τη δόση και με την αθροιστική δόση, ενώ είναι συχνά διφασική. Η θρομβοκυτταροπενία, γενικά, εκδηλώνεται πιο έντονα από τη λευκοπενία, ωστόσο, και οι δύο αποτελούν δοσοπεριοριστικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αναιμία είναι συχνή, ωστόσο, συνήθως εκδηλώνεται λιγότερο έντονα.

Οφθαλμικές διαταραχές

Η ταχεία ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να προκαλέσει επιπεφυκοτική αιμορραγία σε 2 ώρες, που διαρκεί περίπου 4 ώρες.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πνευμονική ίνωση (με θανατηφόρα κατάληξη), πνευμονική διήθηση

Η πνευμονική τοξικότητα παρατηρήθηκε έως και σε 30% των ασθενών. Στις περιπτώσεις όπου η πνευμονική τοξικότητα ξεκίνησε νωρίς (εντός 3 ετών από τη θεραπεία), εμφανίστηκαν πνευμονικές διηθήσεις ή/και πνευμονική ίνωση, που ορισμένες φορές ήταν θανατηφόρα. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 22 μηνών και 72 ετών. Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται το κάπνισμα, η αναπνευστική νόσος, οι υφιστάμενες ακτινολογικές ανωμαλίες, η επακόλουθη ή ταυτόχρονη ακτινοβολήση του θώρακα, καθώς και ο συνδυασμός με άλλες δραστικές ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική βλάβη. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετίζεται πιθανά με τη δόση. Αθροιστικές δόσεις των 1200-1500 mg/m² έχουν συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα πνευμονικής ίνωσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικά εξετάσεις λειτουργίας των πνευμόνων (FVC, DLCO). Οι ασθενείς που εμφανίζουν μια τιμή αναφοράς <70% της προβλεπόμενης βίαιης ζωτικής χωρητικότητας ή της διαχυτικής ικανότητας μονοξειδίου του άνθρακα σε αυτές τις εξετάσεις διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο.

Σε ασθενείς που έχουν λάβει καρμουςτίνη κατά την παιδική ηλικία ή την εφηβεία, έχουν περιγραφεί περιστατικά πνευμονικής ίνωσης εξαιρετικά καθυστερημένης έναρξης (έως και 17 έτη μετά τη θεραπεία).

Η μακροχρόνια παρακολούθηση 17 ασθενών που επέζησαν από όγκους του εγκεφάλου στην παιδική ηλικία κατέδειξε ότι 8 από αυτούς απεβίωσαν λόγω πνευμονικής ίνωσης. Οι δύο από αυτούς τους 8 θανάτους επήλθαν εντός των πρώτων 3 ετών από τη θεραπεία και οι 6 από αυτούς επήλθαν 8-13 έτη μετά τη θεραπεία. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που πέθαναν ενόσω λάμβαναν θεραπεία ήταν 2,5 έτη (1-12 έτη), ενώ η διάμεση ηλικία των υπό θεραπεία ασθενών που επιβίωσαν για μεγάλο χρονικό διάστημα ήταν 10 έτη (5-16 έτη). Όλοι οι ασθενείς που ήταν ηλικίας κάτω των 5 ετών κατά τον χρόνο της θεραπείας πέθαναν από πνευμονική ίνωση. Ούτε η δόση της καρμουςτίνης ούτε μια πρόσθετη δόση βινκριστίνης ούτε η νωτιαία ακτινοβολήση είχαν οποιαδήποτε επίδραση στη θανατηφόρα έκβαση.

Όλοι οι υπόλοιποι επιζώντες που ήταν διαθέσιμοι για παρακολούθηση διαγνώστηκαν με πνευμονική ίνωση. Η χρήση της καρμουςτίνης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η πνευμονική τοξικότητα εμφανίστηκε επίσης και κατά τη φάση μετά την κυκλοφορία στην αγορά, ως πνευμονίτιδα και διάμεση πνευμονοπάθεια. Η πνευμονίτιδα παρατηρείται σε δόσεις >450 mg/m² και η διάμεση πνευμονοπάθεια παρατηρείται με παρατεταμένη θεραπεία και αθροιστική δόση > 1.400 mg/m².

Εμετογόνο δυναμικό

Το εμετογόνο δυναμικό είναι υψηλό σε δόσεις >250 mg/m² και υψηλό έως μέτριο σε δόσεις ≤250 mg/m². Η ναυτία και ο έμετος είναι βαριάς μορφής. Ξεκινούν εντός 2-4 ωρών από τη χορήγηση και διαρκούν 4-6 ώρες.

Νεφρική τοξικότητα

Η νεφρική τοξικότητα είναι σπάνια, αλλά παρατηρείται σε αθροιστικές δόσεις < 1.000 mg/m². Έχουν αναφερθεί νεφρικές μεταβολές με μείωση του όγκου των νεφρών, προοδευτική άζωθαιμία και νεφρική ανεπάρκεια μετά από υψηλές αθροιστικές δόσεις και μετά από μακροχρόνια θεραπεία με καρμουςτίνη καθώς και σχετιζόμενες νιτροζουρίες. Περιστασιακά, παρατηρήθηκε και νεφρική δυσλειτουργία μετά από χαμηλές συνολικά δόσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Το κύριο σύμπτωμα είναι η μυελοκαταστολή. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθούν οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

νέκρωση του ήπατος, διάμεση πνευμονίτιδα, εγκεφαλομυελίτιδα.

Δεν διατίθεται ειδικό αντίδοτο. Δεν υπάρχουν γνωστές μυελοπροστατευτικές ουσίες. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών θα μπορούσε να είναι ένα αποτελεσματικό μέτρο.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αλκυλιωτικοί παράγοντες, νιτροζουρίες, κωδικός ATC: L01AD01

Μηχανισμός δράσης

Η καρμουςτίνη (1,3-δισ (2-χλωροεθυλ)-1-νιτροζουρία) είναι ένας μη ειδικός ως προς τη φάση του κυτταρικού κύκλου αντινεοπλασματικός παράγοντας του τύπου της νιτροζουρίας, ο οποίος ασκεί κυτταροτοξική δράση επί του όγκου με διάφορους μηχανισμούς. Ως αλκυλιωτικός παράγοντας, μπορεί να αλκυλιώσει θέσεις αντίδρασης σε νουκλεοπρωτεΐνες, παρεμποδίζοντας έτσι τη σύνθεση του DNA και του RNA και την επιδιόρθωση του DNA. Η καρμουςτίνη είναι ικανή να δημιουργήσει σταυροδεσμούς μεταξύ των κλώνων του DNA, αποτρέποντας έτσι την αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA. Επιπλέον, η καρμουςτίνη είναι γνωστό ότι προκαλεί καρβαμοϋλίωση στα κατάλοιπα της λυσίνης σε πρωτεΐνες, προκαλώντας μη αναστρέψιμη αδρανοποίηση των ενζύμων, περιλαμβανομένης της αναγωγάσης της γλουταθειόνης. Η δραστηριότητα καρβαμοϋλίωσης της καρμουςτίνης θεωρείται γενικά λιγότερο σημαντική από την αλκυλιωτική δραστηριότητα σε ό,τι αφορά τη δράση της στους όγκους, αλλά η καρβαμοϋλίωση μπορεί να χρησιμεύσει στην αναστολή της επιδιόρθωσης του DNA.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι αντινεοπλασματικές και τοξικές δράσεις της καρμουςτίνης μπορεί να οφείλονται στους μεταβολίτες της. Η καρμουςτίνη και οι συναφείς νιτροζουρίες δεν είναι

σταθερές σε υδατικά διαλύματα και διασπώνται αυθόρμητα σε αντιδρώσες ενδιάμεσες ενώσεις που είναι ικανές για αλκυλίωση και καρβαμοϋλίωση. Οι αλκυλιωτικές ενδιάμεσες ενώσεις πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνες για την αντινεοπλασματική επίδραση της καρμουστίνης. Ωστόσο, οι γνώμες δίστανται σχετικά με τον ρόλο των ενδιάμεσων ενώσεων με δραστικότητα καρβαμοϋλίωσης ως διαμεσολαβητών των βιολογικών επιδράσεων των νιτροζουριών. Από τη μια μεριά, η δραστικότητα καρβαμοϋλίωσης που διαθέτουν οι ενώσεις έχει αναφερθεί ότι συμβάλει στις κυτταροτοξικές ιδιότητες των μητρικών τους φαρμάκων μέσω της αναστολής των ενζύμων επιδιόρθωσης του DNA. Από την άλλη μεριά, πιθανολογείται ότι τα είδη με δραστικότητα καρβαμοϋλίωσης μπορεί να προκαλέσουν ορισμένες από τις τοξικές επιδράσεις της καρμουστίνης.

Η καρμουστίνη διέρχεται εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό λόγω της λιπόφιλης φύσης της.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η καρμουστίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους λόγω του υψηλού κινδύνου πνευμονικής τοξικότητας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Χορηγούμενη ενδοφλεβίως η καρμουστίνη διασπάται ταχέως, χωρίς να παραμένει καμία ακέραια, ανιχνεύσιμη ουσία μετά από 15 λεπτά. Λόγω της καλής λιπιδικής διαλυτότητας και της απουσίας ιοντισμού σε φυσιολογικές τιμές pH, η καρμουστίνη διέρχεται πολύ εύκολα διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Τα επίπεδα της ραδιενέργειας στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι τουλάχιστον 50% υψηλότερα από αυτά που μετρώνται ταυτόχρονα στο πλάσμα.

Η κινητική της καρμουστίνης στον άνθρωπο χαρακτηρίζεται από μοντέλο δύο διαμερισμάτων. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω της 1 ώρας, τα επίπεδα της καρμουστίνης στο πλάσμα πέφτουν με διφασικό τρόπο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής α είναι 1-4 λεπτά και ο χρόνος ημίσειας ζωής β είναι 18-69 λεπτά.

Βιομετασχηματισμός

Εικάζεται ότι είναι οι μεταβολίτες της καρμουστίνης που προκαλούν την αντινεοπλασματική και τοξική δράση.

Αποβολή

Περίπου το 60-70% μιας συνολικής δόσης απεκκρίνεται στα ούρα σε 96 ώρες και περίπου το 10% ως αναπνευστικό CO₂. Η τύχη του υπόλοιπου 20-30% δεν έχει προσδιοριστεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η καρμουστίνη ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και εμβρυοτοξική σε κουνέλια σε δόσεις που ισοδυναμούν με τη δόση στον άνθρωπο. Η καρμουστίνη επηρέασε τη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους σε δόσεις ελαφρά υψηλότερες από τη δόση στον άνθρωπο. Η καρμουστίνη, σε κλινικά σχετικά επίπεδα δόσης, ήταν καρκινογόνα στους αρουραίους και στους ποντικούς, καθώς προκάλεσε σημαντική αύξηση στην επίπτωση των όγκων.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Χωρίς έκδοχα.

Διαλύτης

Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Το διάλυμα προς έγχυση είναι ασταθές σε περιέκτες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Το διάλυμα καρμουςτίνης μπορεί να χορηγηθεί μόνο από γυάλινες φιάλες ή περιέκτες πολυπροπυλενίου, χρησιμοποιώντας σερβιέτες έγχυσης χωρίς PVC.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση και την αραίωση

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Μετά την ανασύσταση όπως συνιστάται, η καρμουςτίνη για ένεση είναι σταθερή για 480 ώρες σε ψύξη (2°-8°C) και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (25°C ± 2°C) σε περιέκτη από γυαλί. Πριν από τη χρήση, εξετάστε τα ανασυσταμένα φιαλίδια για τυχόν σχηματισμό κρυστάλλων. Εάν παρατηρηθούν κρύσταλλοι, μπορούν να επαναδιαλυθούν θερμαίνοντας το φιαλίδιο σε θερμοκρασία δωματίου με ανάδευση.

Το ανασυσταμένο μητρικό διάλυμα περαιτέρω αραίωση σε 500 mL με χλωριούχο νάτριο για ένεση ή δεξτρόζη 5% για ένεση, σε περιέκτες από γυαλί ή πολυπροπυλένιο, παραμένει φυσικά και χημικά σταθερό για 8 ώρες σε θερμοκρασία 25°C ± 2°C, όταν προστατεύεται από το φως. Αυτά τα διαλύματα είναι, επίσης, σταθερά έως 48 ώρες σε ψύξη (2°C-8°C) και για 6 επιπλέον ώρες σε θερμοκρασία 25°C ± 2°C, όταν προστατεύονται από το φως.

Το διάλυμα θα πρέπει να προστατεύεται από το φως έως το τέλος της χορήγησης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες αποθήκευσης μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις

Κεχριμπαρένιου χρώματος γυάλινο φιαλίδιο τύπου I (30 mL) με σκούρο γκρι ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου, σφραγισμένο με καπάκι πολυπροπυλενίου.

Διαλύτης

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I (5 mL) με γκρι ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου, σφραγισμένο με καπάκι πολυπροπυλενίου.

Μία συσκευασία περιέχει 100 mg κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και ένα φιαλίδιο με 3 mL διαλύτη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και δεν προορίζεται να χρησιμοποιείται ως φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων. Η ανασύσταση και οι περαιτέρω αραιώσεις πρέπει να γίνονται υπό άσηπτες συνθήκες.

Η αποθήκευση της καρμουστίνης σε θερμοκρασία 27°C ή υψηλότερη μπορεί να οδηγήσει στην ρευστοποίηση της ουσίας, καθώς η καρμουστίνη διαθέτει χαμηλό σημείο τήξης (περίπου 30,5°C έως 32,0°C). Μια ένδειξη αποσύνθεσης είναι η παρουσία ελαιώδους στρώματος στο κάτω μέρος του φιαλιδίου που είναι ορατή όταν το φιαλίδιο παρατηρείται σε δυνατό φως. Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί πλέον. Μπορεί να υπάρχουν ορατές νιφάδες με σαφές περίγραμμα στο σφραγισμένο φιαλίδιο μέχρι και στέρεα μάζα, ωστόσο, δεν πρέπει να υπάρχει καμία αποσύνθεση της καρμουστίνης.

Ανασύσταση και αραιώση κάθε φιαλιδίου της κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Διαλύστε την καρμουστίνη (100 mg κόνεως) με 3 mL από το παρεχόμενο αποστειρωμένο αραιωτικό (ένεση προπυλενογλυκόλης) έως ότου επιτευχθεί διαυγές διάλυμα. Εάν απαιτείται, αναδεύστε έντονα για να λάβετε διαυγές διάλυμα.

Χρησιμοποιήστε το φιαλίδιο προπυλενογλυκόλης για την ανασύσταση μόνο όταν επιτευχθεί η θερμοκρασία δωματίου και χρησιμοποιήστε τη βελόνα μεγαλύτερου μεγέθους (μικρότερο από τη βελόνα 22 gauge) για να αφαιρέσετε το αραιωτικό από το φιαλίδιο.

Κάθε mL του ανασυσταμένου μητρικού διαλύματος θα περιέχει 33,3 mg καρμουστίνη.

Η ανασύσταση, όπως συστήνεται, οδηγεί στη δημιουργία ενός κιτρινωπού διαλύματος.

Το ανασυσταμένο μητρικό διάλυμα περαιτέρω αραιώση σε 500 mL με χλωριούχου νατρίου 0,9% για ένεση είτε δεξτρόζης 5% για ένεση. Το διάλυμα που προκύπτει περιέχει τελική συγκέντρωση 0,2 mg/mL καρμουστίνης και πρέπει να φυλάσσεται προστατευμένο από το φως.

Πριν από τη χρήση, εξετάστε τα ανασυσταμένα φιαλίδια για τυχόν σχηματισμό κρυστάλλων. Εάν παρατηρηθούν κρύσταλλοι, μπορούν να επαναδιαλυθούν θερμαίνοντας το φιαλίδιο σε θερμοκρασία δωματίου με ανάδευση. Τα ανασυσταμένα φιαλίδια θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Το έτοιμο προς χρήση διάλυμα πρέπει να χορηγείται για διάστημα 1-2 ωρών, χωρίς έκθεση στο φως. Η χορήγηση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 3 ωρών από την ανασύσταση/αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Έγχυση του Carmustine/Tillomed που διαρκεί λιγότερο από μία ώρα μπορεί να προκαλέσει έντονο πόνο και αίσθημα καύσου στο σημείο της ένεσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση της έγχυσης θα πρέπει να πραγματοποιείται με ένα σετ έγχυσης PE χωρίς PVC.

Πρέπει να τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον ασφαλή χειρισμό και την απόρριψη αντινεοπλασματικών παραγόντων.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld, Γερμανία

- 8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
109569/18-09-2019
- 9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18/09/2019
- 10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**
15/11/2022