

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 (βλ. 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: Ανοιχτού κίτρινου χρώματος κόνις με μικρές ποσότητες ξηρών νιφάδων ή σε μορφή ξηρής στέρεας μάζας.

Διαλύτης: Διαυγές, άχρωμο, παχύρρευστο υγρό.

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

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

Ωσμωγραμμομοριακότητα: 320 έως 390 mOsmol/l (εάν αραιωθούν 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, αστροκύτωμα 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
- Κακήθης μελάνωμα, σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα.
- Προετοιμασία πριν από την αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (SCT) σε κακοήθεις αιματολογικές παθήσεις (λέμφωμα Hodgkin/Μη 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 μονοθεραπεία 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), και αυτό συνήθως συμβαίνει σε 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 εμπίπτει 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 SCT

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη 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 χαμηλό όριο του δοσολογικού εύρους, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και συνυπολογίζοντας την ύπαρξη συνοδού νόσου ή άλλης θεραπείας 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 (βλ. παράγραφο 4.3) λόγω του υψηλού κινδύνου πνευμονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης:

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση.

Η ανασύσταση, όπως συνιστάται, έχει ως αποτέλεσμα ένα διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο μητρικό διάλυμα, το οποίο πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με έως 500 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή ενέσιμου διαλύματος δεξτρόζης 50 mg/ml (5%).

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 αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία 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 πνευμονικά διηθήματα και/ή 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 ανεπιθύμητων ενεργειών 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 βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) ή της ικανότητας διάχυσης μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) διατρέχουν ιδιαίτερος κίνδυνο.

Σε ασθενείς που έλαβαν καρμουστίνη στην παιδική ηλικία ή στην εφηβεία, έχουν περιγραφεί περιστατικά πνευμονικής ίνωσης με εξαιρετικά καθυστερημένη έναρξη (έως και 17 χρόνια μετά τη θεραπεία).

Η χρήση της καρμουστίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών αντενδείκνυται, βλ. παράγραφο 4.3.

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 σχήματα προετοιμασίας και SCT σε γυναίκες. Μέχρι σήμερα, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος έχει περιγραφεί για την ίδια τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του σχήματος προετοιμασίας χωρίς καρμουστίνη (π.χ., TBI ή βουσουλφάνη, κυκλοφωσφαμίδη) ή με καρμουστίνη (BEAM: καρμουστίνη, ετοποσίδη, σιταραμπίνη και μελφαλάνη 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 της πνευμονικής τοξικότητας. Επομένως, σε ασθενείς με άλλους κινδύνους για πνευμονική τοξικότητα, η χρήση της καρμουστίνης πρέπει να σταθμίζεται έναντι των κινδύνων.

Θεραπεία υψηλής δόσης

Η θεραπεία υψηλής δόσης με καρμουστίνη αυξάνει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα των λοιμώξεων, της καρδιακής, ηπατικής, γαστρεντερικής και νεφρικής τοξικότητας, καθώς και των διαταραχών του νευρικού συστήματος και των διαταραχών των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υποφωσφαταιμία).

Συννοσηρότητες και κακή κατάσταση της νόσου

Ασθενείς με συννοσηρότητα και χειρότερη κατάσταση της νόσου 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 σοβαρή 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 από τη χορήγηση με αποκατάσταση 42-56 ημέρες από τη χορήγηση. 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 δοσοπεριοριστικές 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 την προηγούμενη δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή κύησης ενόσω λαμβάνουν τη 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 (βλ. παράγραφο 4.6).

Το Carmustine/Tillomed περιέχει Προπυλενογλυκόλη

Η προπυλενογλυκόλη σε αυτό το φάρμακο μπορεί να έχει τις ίδιες επιδράσεις όπως η κατανάλωση αλκοόλ και να αυξήσει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών.

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

Χρησιμοποιήστε αυτό το φάρμακο μόνο εάν συστήνεται από γιατρό. Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει περαιτέρω 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 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 προσβεβλημένες περιοχές.

Έχει αναφερθεί τοπική τοξικότητα στους μαλακούς ιστούς που οφείλεται στην εξαγγείωση της καρμουστίνης. Η διήθηση 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 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 που είναι έγκυες.

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 υπογονιμότητας 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 μειώσει 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 να μην αντανακλούν τα ποσοστά που παρατηρούνται στην κλινική πρακτική. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται γενικά εφόσον αναφέρθηκαν σε περισσότερο από το 1% των ασθενών στη μονογραφία του προϊόντος ή στις κύριες δοκιμές και/ή 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 ($<1/10.000$)

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 (συμπ. κύστεων και πολύποδων)	Συχνές	Οξεία λευχαιμία, μυελοδυσπλασία, μετά από μακροχρόνια χρήση.
	Μη γνωστές	Δευτερεύουσες κακοήθειες
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία.
	Πολύ συχνές	<i>Μυελοκαταστολή</i>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Αλλεργική αντίδραση
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μη γνωστές	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, επιληπτική κατάσταση, επιληπτική κρίση, τονική-κλονική επιληπτική κρίση (grand mal).
Διαταραχές του οφθαλμού	Πολύ συχνές	Οφθαλμικές τοξικότητες, παροδική ερυθρίαση επιπεφυκότα και θαμπή όραση, αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς
	Σπάνιες	Νευροαμφιβληστροειδοπάθεια
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).
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	<i>Πνευμονική τοξικότητα¹, διάμεση ίνωση (με παρατεταμένη θεραπεία και αθροιστική δόση* > 1400 mg/m²), Πνευμονίτιδα (για δόσεις > 450 mg/m²).</i>
	Σπάνιες	<i>Διάμεση ίνωση (με χαμηλότερες δόσεις).</i>
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	<i>Ναυτία και έμετος βαριάς μορφής, 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, στοματίτιδα.
	Σπάνιες	Γαστρεντερική αιμορραγία

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Οι κλινικά σημαντικές παρενέργειες εμφανίζονται με <i>πλάγια γραφή</i>		
	Μη γνωστές	Ουδετεροπενική εντεροκολίτιδα
Ηπατοχολικές διαταραχές	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 εξαγγείωσης: φλυκταινογόνος δράση</i>
	Πολύ συχνές	Δερματίτιδα η οποία συνδέεται με τοπική χρήση και βελτιώνεται με μειωμένη συγκέντρωση του παρασκευασμένου προϊόντος, παροδική υπέρχρωση, λόγω τυχαίας επαφής με το δέρμα.
	Συχνές	Αλωπεκία, ερυθρίαση (λόγω της περιεκτικότητας σε οινόπνευμα του αραιωτικού, που αυξάνεται όταν το χρονικό διάστημα χορήγησης είναι μικρότερο από 1-2 ώρες), αντίδραση στο σημείο της ένεσης.
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια, αξωθαιμία, μείωση του όγκου των νεφρών
	Σπάνιες	<i>Νεφρική τοξικότητα</i>
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Σπάνιες	Γυναικομαστία.
	Μη γνωστές	Υπογονιμότητα, τερατογένεση.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Αίσθημα καύσου στο σημείο της ένεσης
	Πολύ σπάνιες	Θρομβοφλεβίτιδα

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

* Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος πνευμονικής τοξικότητας κατά τη θεραπεία με σχήματα προετοιμασίας και HPCT για γυναίκες. Μέχρι στιγμής, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος περιγράφεται για την ίδια τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των σχημάτων προετοιμασίας χωρίς καρμουστίνη (π.χ. TBI ή βουσουλφάνη-κυκλοφωσφαμίδη) ή με καρμουστίνη (BEAM: καρμουστίνη, ετοποσίδη, κυταραβίνη και μεφλαάνη ή CBV: κυκλοφωσφαμίδη, καρμουστίνη και ετοποσίδη).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Η μυελοκαταστολή είναι πολύ συχνή και ξεκινά 7-14 ημέρες από τη χορήγηση με αποκατάσταση στις 42-56 ημέρες από τη χορήγηση. Η μυελοκαταστολή σχετίζεται με τη

δόση και με την αθροιστική δόση, και είναι συχνά διφασική. Η θρομβοπενία, γενικά, εκδηλώνεται πιο έντονα από τη λευκοπενία, ωστόσο, και οι δύο αποτελούν δοσοπεριοριστικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αναιμία είναι συχνή, ωστόσο, συνήθως εκδηλώνεται λιγότερο έντονα.

Διαταραχές του οφθαλμού

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

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου

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 πνευμονικά διηθήματα και/ή 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 1.200-1.500 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 τιμή αναφοράς <70% της προβλεπόμενης βίαιης ζωτικής χωρητικότητας ή της ικανότητας διάχυσης 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 με εξαιρετικά καθυστερημένη έναρξη (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 ηλικίας κάτω των 18 ετών αντενδείκνυται (βλ. 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 και 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, εξελισσόμενη αζωθαιμία και νεφρική ανεπάρκεια μετά από υψηλές αθροιστικές δόσεις και μετά από μακροχρόνια θεραπεία με καρμουσίνη καθώς και συναφείς νιτροζουρίες. Περιστασιακά, παρατηρήθηκε επίσης και νεφρική δυσλειτουργία μετά από χαμηλές συνολικές 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Το κύριο σύμπτωμα τοξίκωσης 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 καρμουσίνη (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 καρμουσίνη είναι ικανή να δημιουργήσει σταυροδεσμούς μεταξύ των κλώνων του DNA, αποτρέποντας έτσι την αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA. Επιπλέον, η καρμουσίνη είναι γνωστό ότι προκαλεί καρβαμοϋλίωση στα κατάλοιπα της λυσίνης σε πρωτεΐνες, προκαλώντας μη αναστρέψιμη αδρανοποίηση των ενζύμων, περιλαμβανομένης της αναγωγάσης της γλουταθειόνης. Η δραστικότητα καρβαμοϋλίωσης της καρμουσίνης θεωρείται γενικά λιγότερο σημαντική από την αλκυλιωτική δραστικότητα 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 καρμουσίνης μπορεί να οφείλονται στους μεταβολίτες της. Η καρμουσίνη και οι συναφείς νιτροζουρίες δεν είναι σταθερές σε υδατικά

διαλύματα και διασπώνται αυτόματα σε αντιδρώσες ενδιάμεσες ενώσεις που είναι ικανές για αλκυλίωση και καρβαμοϋλίωση. Οι αλκυλιωτικές ενδιάμεσες ενώσεις πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνες για την αντineοπλασματική επίδραση της καρμουστίνης. Ωστόσο, οι γνώμες δίστανται σχετικά με τον ρόλο των ενδιάμεσων ενώσεων με δραστικότητα καρβαμοϋλίωσης ως διαμεσολαβητές 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 διαμεσολαβήσουν σε 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 αντineοπλασματική 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 ελαφρώς υψηλότερες από τη δόση στον άνθρωπο. Η καρμουστίνη, σε κλινικώς σχετικά επίπεδα δόσης, ήταν καρκινογόνος στους αρουραίους και στους ποντικούς, καθώς προκάλεσε εκσεσημασμένη 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 σετ 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 για 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 μετά από περαιτέρω αραίωση σε 500 ml με χλωριούχο νάτριο για ενέσιμα ή δεξτρόζη 5% για ενέσιμα, 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 τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες αποθήκευσης μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. 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 και σφραγισμένο με καπάκι πολυπροπυλενίου.

Διαλύτης

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I (5 ml) με γκρι ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και 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 στη 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 (προπυλενογλυκόλη για ενέσιμα) 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 καρμουστίνης.

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

Το ανασυσταμένο μητρικό διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε 500 ml είτε με χλωριούχο νάτριο 0,9% για ενέσιμα είτε με δεξτρόζη 5% για ενέσιμα. 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 αντλιοπλαστικών παραγόντων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

70680/14-06-2024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιουνίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/01/2024