

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BiCNU 100 mg enjeksiyonluk çözelti için toz
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 100 mg karmustin içermektedir.
Her bir çözücü flakonu 3 mL (2,37 g eşdeğeri) susuz etanol içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Susuz etanol 2 mL (üretim esnasında üründen uzaklaştırılır)

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz
Çözelti hazırlamak için sarımsı toz.
Çözeltinin görünüşü: renksiz ila açık sarı arası
pH: 4 ila 6,8
Susuz etanolle ve steril suyla çözündürülen infüzyonluk çözeltinin ozmolaritesi 15,6 mOsmol/L'dir. %0,9 NaCl ya da %5 dekstroz çözeltisiyle seyreltilen infüzyonluk çözelti plazmayla izotoniktir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BiCNU, tek ajan olarak veya diğer onaylı kemoterapötik ajanlarla belirlenmiş kombinasyon tedavisi şeklinde palyatif tedavi olarak aşağıdaki durumlarda endikedir:

1. Beyin tümörleri-glioblastom, medullablastom, astrositom, ve metastatik beyin tümörlerinde,
2. Prednizon gibi bir glukokortikoid ile kombine olarak multipl miyelomda,
3. Hodgkin hastalığında, primer tedavi sırasında nüks görülen veya primer tedaviye cevap vermemiş hastalarda, ikincil tedavide diğer onaylanmış ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır.
4. Non-Hodgkin lenfomalarda, primer tedavi sırasında nüks görülen veya primer tedaviye cevap vermemiş hastalarda, ikincil tedavide diğer onaylanmış ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır.

5. Malign hematolojik hastalıkların (Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma) tedavisinde otolog kök hücre transplantasyonu öncesi hazırlık rejiminde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinler:

Intravenöz uygulamada pozoloji:

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda BiCNU'nun tek ajan olarak önerilen dozu 6 haftada bir intravenöz yoldan 150-200 mg/m²'dir. Bu, tek doz olarak verilebileceği gibi, ardışık iki günde 75-100 mg/m² enjeksiyon olarak ikiye bölünebilir.

BiCNU başka bir miyelosüpresif tıbbi ürünle kombinasyon halinde kullanıldığında ya da kemik iliği rezervi tükenmiş hastalarda doz ayarlamasına gidilmelidir.

Kan dolaşımındaki unsurlar kabul edilir düzeylere dönmediği sürece tekrar BiCNU uygulamasından kaçınılmalıdır (trombositler > 100.000/ mikrolitre, lökositler > 4.000/mikrolitre) ve bu süre genellikle altı haftadır. Kan sayımları sık sık izlenmelidir ve gecikmeli hematolojik toksisite nedeniyle, tekrar kürleri altı haftadan önce gerçekleştirilmemelidir.

Takip eden dozlar, monoterapinin yanısıra diğer miyelosüpresif tıbbi ürünlerle kombinasyon tedavisinin her ikisinde de ilk dozaj sonrası hastanın hematolojik cevabına göre düzenlenmelidir. Aşağıdaki çizelge, doz ayarlamasına rehberlik etmek üzere sunulmuştur:

<i>Ön doz sonrası en düşük seviye</i>		<i>Verilecek ön doz yüzdesi</i>
<i>Lökositler/mikrolitre</i>	<i>Trombositler/mikrolitre</i>	
>4000	>100.000	100
3000 - 3999	75.000 – 99.999	100
2000 - 2999	25.000 – 74.999	70
<2000	<25.000	50

Kök hücre transplantasyonundan önce hazırlık rejimi:

Hematolojik hastalıkları olan hastalarda karmustin kök hücre transplantasyonundan önce diğer kemoterapi ajanlarıyla birlikte 300 - 600 mg/m² intravenöz dozda uygulanır.

BiCNU'nun dozlaması sadece erişkin hematoloji ve onkoloji uzmanları tarafından yönetilebilir.

Uygulama şekli:

Steril seyrelticiyle (verilen 3 mL flakon) hazırlama (Bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler) ve enjeksiyonluk suyla seyreltmeden sonra, BiCNU intravenöz yolla bir ila iki saatlik periyotla damla damla verilmelidir. İnfüzyon süresi bir saatten daha az olmamalıdır, daha az olduğunda enjeksiyon bölgesinde yanmaya ve ağrıya yol açar. Enjeksiyon bölgesi uygulama esnasında izlenmelidir.

Karmustin tedavisinin kullanım süresi için bir sınır bulunmamaktadır. Tümörün tedavi edilememesi durumunda ya da bazı ciddi veya tolere edilemeyen yan tesirler baş göstermeye başladığında karmustin tedavisi sonlandırılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda karmustin dozu glomerüler filtrasyon hızı baz alınarak azaltılmalı ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri periyodik olarak izlenmelidir.

Geriatrik popülasyon:

Genel olarak, karaciğer, böbrek ya da kalp işlevlerinde azalma ve eşzamanlı başka bir hastalığın bulunması ya da başka bir ilaç tedavisinin kullanılması olasılığını düşünerek yaşlı bir hastaya yönelik doz seçiminde dikkatli olunmalı ve doz aralığının alt sınırından başlanmalıdır.

Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonunun azalmış olma ihtimali yüksek olduğu için doz seçiminde dikkatli davranılmalıdır ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Yaşlı hastalarda, yüksek doz karmustin uygulandığında stomatit (oral mukozit) insidansı daha yüksektir.

4.3 Kontrendikasyonlar

BiCNU aşağıdaki durumların bulunduğu hastalara verilmemelidir:

- Etkin maddeye (karmustin), nitrozürelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı önceden aşırı duyarlılık göstermiş olan hastalar,
- Önceki kemoterapilerden ya da başka bir nedenden ötürü dolaşımdaki trombosit, lökosit ya da eritrosit sayısında azalma yaşayan hastalar,
- Ağır renal yetmezlik,
- Gebelik ve laktasyon,
- Çocuklar ve adölesanlar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Miyelosupresyon

Kanama ve ağır enfeksiyonlara yol açabilen gecikmiş ve kümülatif kemik iliği depresyonu (özellikle trombositopeni ve lökopeni) bu yönden risk taşıyan hastalarda karmustinin yaygın ve şiddetli bir toksik yan etkisidir. Tedaviye başlanmadan önce hematolojik parametrelere (lökositler, granülositler, hemoglobün, trombositler) kontrol edilmeli ve tedavi başlangıcından itibaren ve tedavi sırasında bir dozun uygulanmasından en az 6 hafta sonrasına kadar düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Tekrarlı BiCNU dozları 6 haftada birden daha sık verilmemelidir.

En yaygın ve doz sınırlayıcı advers reaksiyon, geç başlayan ve geri dönüşümlü olan miyelosupresyondur ve genellikle 4-6 hafta sonra ortaya çıkar; bu reaksiyonun şiddeti doza bağlı olarak değişir. Karmustinin miyelosupresif etkisi kümülatiftir.

En düşük trombosit sayısı tedaviye başlandıktan 4-5 hafta sonra ve en düşük lökosit sayısı tedaviye başlandıktan 5-6 saat sonra gözlenir. Trombositopeni genellikle lökopeniden daha şiddetlidir ancak her iki yan etki de doz sınırlayıcı olabilir.

Organ Fonksiyonlarının İzlenmesi

Ek olarak, karaciğer, böbrek ve akciğer fonksiyonları tedaviden önce değerlendirilmeli ve tedavi süresince düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Intra-arteryel uygulama

Intra-arteryel tolerabilite incelenmemiştir. Yanlışıklıkla intra-arteryel uygulama durumunda ciddi doku hasarı beklenmelidir.

BiCNU'nun doğrudan karotid artere uygulanması deneysel kabul edilmelidir ve oküler toksisite ile ilişkilendirilmiştir.

Pulmoner Toksisite

Pulmoner toksisite, hastaların %30 kadarında gözlenmiştir. Erken başlangıçlı pulmoner toksisite (tedaviye başladıktan sonra 3 yıl içinde) bazı vakalarda ölümle sonuçlanan pulmoner infiltratlara ve/veya pulmoner fibrozise yol açmıştır. Hastaların yaşı 22 ay ile 72 arasında değişmektedir. Risk faktörleri sigara kullanımı, solunum hastalığı, mevcut radyografik anormallikler, göğüs bölgesine ardışık veya eş zamanlı ışınlama ve akciğer hasarına neden olabilen diğer ajanlarla kombinasyondur. Advers reaksiyonların insidansı doza bağlı gibi görünmektedir. 1200-1500 mg/m² kümülatif dozlar pulmoner fibrozis olasılığında artışla ilişkili bulunmuştur. Tedavi süresince düzenli olarak spirometri (FVC, DLCO) yapılmalıdır. Özellikle başlangıçtaki spirometri değeri beklenen zorlu ekspiratuvar vital kapasitesinin (FVC) veya karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) <%70'i olan hastalar daha yüksek risk altındadır.

Çok geç başlangıçlı pulmoner fibrozis vakaları (tedaviden 17 yıl sonrasına kadar) çocuklukta veya ergenlik döneminde karmustin alan hastalarda gözlenmiştir.

Çocuklukta beyin tümörleri gelişen 17 hastanın uzun süreli takibi bu hastalardan 8'inin pulmoner fibrozis nedeniyle öldüğünü göstermiştir. Bu 8 ölümden ikisi tedavinin ilk 3 yılı içinde ve 6'sı tedaviden 8-13 yıl sonra gerçekleşmiştir. Ölen hastaların ortalama yaşı (tedavi sırasında) 2.5 (aralık, 1-12) ve uzun süre hayatta kalanların ortalama yaşı 10'du (aralık, 5-16). Tedavi sırasında 5 yaşından küçük olan tüm hastalar pulmoner fibrozis nedeniyle ölmüştür. Ne karmustin dozu ne de vinkristin veya spinal ışınlamanın ilave olarak uygulanması ölümcül sonucu etkilememiştir.

Takipte izlenebilen, tüm hayatta kalan hastalarda pulmoner fibrozis saptanmıştır. Pulmoner toksisite riskinin yüksek olması nedeniyle karmustin tedavisinin risk/fayda oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

Kadınlarda hazırlık rejimleri ve KHT ile pulmoner toksisite riskinde artış bildirilmektedir. Bugüne kadar bu artmış risk karmustin içermeyen hazırlık rejimi (örn., TBI veya busulfan siklofosfamid) veya karmustin içeren hazırlık rejimi (BEAM: karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan veya CBV: siklofosfamid, karmustin ve etoposid) dahil olmak üzere tedavinin kendisi için tarif edilmiştir.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonundan önce karmustin ile yüksek doz tedavinin (özellikle 600 mg/m²) pulmoner toksisitelerin insidansı ve şiddeti bakımından riski arttırdığı

gösterilmiştir. Bu nedenle, pulmoner toksisiteler için başka riskleri olan hastalarda karmustin kullanımı riskler ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Renal Toksisite

Karmustin ve benzeri nitrozoürelerin yüksek kümülatif dozlarından ve bu ajanlarla uzun dönemli tedaviden sonra böbrek büyüklüğünde azalma ile birlikte renal değişiklikler, progresif azotemi ve böbrek yetmezliği gözlenmiştir.

Karaciğer Toksisitesi

Dozaj talimatlarında önerilenden daha yüksek dozlar uygulandıktan sonra karaciğer nekrozu gelişebilir.

Yüksek doz tedavi

Karmustin ile yüksek doz tedavi enfeksiyonlar, kardiyak, hepatik, gastrointestinal ve renal toksisitenin yanı sıra sinir sistemi hastalıkları ve elektrolit dengesizliklerinin (hipokalemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi) risk ve şiddetini artırır.

Komorbiditeler ve kötü hastalık durumu

Komorbiditeleri olan ve hastalık durumu daha kötü olan hastalar istenmeyen olaylar açısından daha yüksek risk taşır. Bu, özellikle yaşlı hastalar için önemlidir.

Lokal Toksisite

BiCNU uygulaması sırasında uygulama bölgesinde reaksiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8). Ekstravazasyon olasılığı göz önüne alınarak, uygulama sırasında muhtemel infiltrasyon nedeniyle infüzyon bölgesinin yakından izlenmesi önerilir. Şu anda, ekstravazasyon yönetimi için spesifik bir yöntem bilinmemektedir.

Hazırlanan infüzyon çözeltisinin kazayla cilde temas etmesi, etkilenen bölgelerde yanıklara ve aşırı pigmentasyona neden olmuştur.

BiCNU'nun ekstravazasyonundan kaynaklanan lokal yumuşak doku toksisitesi bildirilmiştir. BiCNU infiltrasyonu şişlik, ağrı, kızarıklık, yanma hissi ve deri nekrozuna yol açabilir.

Etanol

Bu tıbbi ürün hacim olarak %0,57 etanol (alkol) içermektedir, yani doz başına 11,32 mL biraya veya 4,72 mL şaraba eşdeğer doz başına 7,68 g'a kadar.

Bu miktarlar 320 mg karmustinin ($1,62 \text{ m}^2$ için 200 mg/m^2) 9,6 mL'de (steril susuz etanol) ve 1696 mL'lik bir hacimde çözünmesiyle hesaplanan bir örnekten elde edilmiştir (Bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

Alkol bağımlısı olan hastalar için zararlıdır.

Bu alkol miktarı, hamile veya emziren kadınlar ile çocukların yanı sıra karaciğer hastalığı ya

da epilepsi olan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda da dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün içerisindeki alkol içeriği diğer ilaçların etkilerini değiştirebilir.

Bu tıbbi ürünlerdeki alkol miktarı araç veya makine kullanma becerilerini olumsuz yönde etkileyebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

- Fenitoin - antiepileptik tıbbi ürünlerin aktivitesinde azalma, kemoterapötik tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanımda hesaba katılmalıdır.
- Simetidin - eş zamanlı kullanımı gecikmiş, önemli, şüpheli, artmış karmustin toksik etkisine yol açar (karmustin metabolizmasının inhibisyonundan dolayı).
- Digoksin - eş zamanlı kullanımı gecikmiş, orta, şüpheli, azalmış digoksin etkisine yol açar (azalmış digoksin emiliminden dolayı).
- Melfalan - eş zamanlı kullanımı pulmoner toksisite riskinin artmasına yol açar.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

BiCNU normal şartlarda gebelik veya emzirme döneminde uygulanmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağındaki kadınlara BiCNU kullanımı sırasında gebelikten korunmaları önerilmelidir.

Erkek hastalara karmustin tedavisi sırasında en az 6 ay süreyle uygun kontraseptif tedbirler almaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

BiCNU gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

BiCNU gebelik döneminde kontrendikedir (yalnızca kesin bir kontrendikasyon halinde bkz. kısım 4.3).

Gebelikte güvenli kullanım belirlenmemiştir ve bu nedenle yararları ile toksisite riski oranı dikkatli bir şekilde ele alınmalıdır. BiCNU, insanla eşdeğer dozlarda uygulandığında sıçanlar ve tavşanlarda embriyotoksik ve sıçanlarda teratojeniktir (bkz. bölüm 5.3). Bu ilacın gebelik sırasında kullanılması ya da hastaların bu ilacı kullanırken gebe kalması halinde, fetüse dönük olası tehlikeler hastaya bildirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Karmustin veya metabolitlerinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yeni doğanlar/bebekler için bir risk göz ardı edilemez. Emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

BiCNU'nun erkeklerde veya kadınlarda üreme yeteneğine ilişkin herhangi bir çalışma mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlaç kullanımına bağlı araç ve makine kullanımına yönelik etkiler üzerine hiç bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ancak, bu farmasötik ilaçlardaki alkol miktarının araç ve makine kullanma kabiliyetine zarar verebilme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tablo, ilaç tedavisi sırasında oluşan ancak ilaçla nedensel bir ilişkisi olması gerekmeyen advers olayları içermektedir. Klinik çalışmalar oldukça spesifik durumlarda gerçekleştirildiğinden, gözlenen advers olay oranları klinik uygulamada gözlenenleri doğru yansıtmayabilir. Advers olaylar genellikle ürün monografında veya önemli çalışmalarda hastaların %1'inden fazlasında gözlemlendiyse ve/veya klinik yönden önemi saptanmışsa yer alır. Plasebo-kontrollü çalışmaların varlığında, tedavi grubundaki insidansın plasebo grubundaki insidansın $\geq 5\%$ daha yüksek olduğu advers olaylara yer verilir.

Yüksek doz $>200 \text{ mg/m}^2$ olarak tanımlanmıştır

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$),

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$),

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$),

Çok seyrek ($< 1/10.000$),

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

SİSTEM ORGAN SINIFI	ADVERS OLAYLAR
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bilinmiyor: Fırsatçı enfeksiyonlar (ölümcül sonuç dahil)
İyi huylu, kötü huylu ve belirtilmemiş neoplazmlar (kist ve polipler dahil)	Yaygın: Uzun süreli kullanımın ardından akut lösemiler, kemik iliği displazileri Bilinmiyor : Sekonder maligniteler
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Miyelosüpresyon; başlangıç 7-14 gün, en düşük seviye 21-35 gün, iyileşme 42-56 gün; kümülatif, doz ilişkili, gecikmiş ve genellikle bifazik Yaygın: Anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor: Alerjik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor: Elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi)
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Ataksi, baş dönmesi (sersemlik hali), baş ağrısı Yaygın: Ensefalopati (yüksek doz tedavi ve doz-kısıtlayıcı) Bilinmiyor: Kas ağrısı, status epileptikus, nöbetler, grand mal nöbet

Göz hastalıkları	Çok yaygın: Oküler toksisite, geçici konjunktival kızarıklık ve bulanık görme; retinal hemorajiler Seyrek: Nöroretinit
Kardiyak hastalıkları	Çok yaygın: Hipotansiyon, seyrelticiin alkol içeriğine bağlı olarak (yüksek doz tedavi) Bilinmiyor: Taşikardi, göğüs ağrısı
Vasküler hastalıkları	Çok yaygın: Flebit Seyrek: Veno-oklüzif hastalık (yüksek doz tedavi)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Pulmoner toksisite ¹ , pnömonit (>450 mg/m ² dozlar için), interstisyel fibrozis (>1,400 mg/m ² kümülatif dozlarda ve uzun süreli tedavide) Seyrek: İnterstisyel fibrozis (düşük dozlarda)
Gastrointestinal hastalıkları	Çok yaygın: Emetojenik potansiyel: >250 mg/m ² yüksek; ≤250 mg/m ² orta-yüksek, ciddi bulantı ve kusma; uygulamadan sonra 2-4 saat içinde başlayıp 4-6 saate kadar sürer Yaygın: Anoreksi, kabızlık, ishal, stomatit Seyrek: Gastrointestinal sistemde kanama Bilinmiyor: Nötropenik enterokolit
Hepatobilier hastalıkları	Yaygın: Hepatotoksisite, geri-dönüslü, uygulamadan sonraki 60 güne kadar uzar (yüksek doz tedavi ve doz sınırlayıcı) <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin (geri-dönüslü artış), • Alkalen fosfataz (geri-dönüslü artış), • SGOT (geri-dönüslü artış)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: Topikal kullanımla dermatit (bileşik ürünün konsantrasyonu azaldıkça iyileşir), hiperpigmentasyon (geçici, kaza sonucu ciltle temas durumunda) Yaygın: Alopesi, kızarıklık (seyrelticiin alkol içeriği nedeniyle; uygulama süreleriyle birlikte artan <1-2 saat), enjeksiyon bölgesi reaksiyonu Bilinmiyor: Ekstravazasyon tehlikesi: (vezikan)
Böbrek ve idrar hastalıkları	Seyrek: Renal toksisite (<1.000 mg/m ² kümülatif dozlar için)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Seyrek: Jinekomasti Bilinmiyor: İnfertilite, teratojenite
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok seyrek: Tromboflebit

¹ Pazarlama sonrası deneyimlerde pulmoner toksisite ayrıca pnömonit ve interstisyel akciğer hastalığı gibi ortaya çıkabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Zehirlenmenin ana belirtisi miyelosüpresyondur. Ayrıca aşağıdaki ciddi yan etkiler de görülebilir:

Karaciğer nekrozu, interstisyel pnömonit, ensefalomiyelit.

Özel bir antidot bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antineoplastik ajanlar, alkilleyici ajanlar, nitrozüreler

ATC Kodu: L01AD01

Karmustin DNA ve RNA'yı alkillemesinin yanı sıra, proteinlerdeki amino asitlerin karbamoilasyonu ile birçok enzimi inhibe ettiği gösterilmiştir. Karmustinin antineoplastik ve toksik aktivitelerinin metabolitlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

Karmustin intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığından emilim söz konusu değildir.

Dağılım

İntravenöz yolla uygulanan karmustin hızla parçalanır ve 15 dakika sonra ölçülür düzeyde bozunmamış ilaç bulunmaz. Lipitte çözünürlüğünün iyi olması ve fizyolojik pH'da iyonize olmaması nedeniyle, karmustin kan-beyin bariyerinden çok iyi bir şekilde geçer. Beyin-omurilik sıvısındaki radyoaktivite seviyeleri plazmada eş zamanlı ölçülenlerden en az %50 daha yüksektir.

İnsanlarda karmustin kinetiği iki-kompartmanlı model ile karakterize edilir. 1 saati aşan intravenöz infüzyondan sonra, karmustin-plazma seviyesi bifazik biçimde düşer. $t_{1/2\alpha}$ 1-4 dakikaya denk gelir ve $t_{1/2\beta}$ 18-69 dakikaya denk gelir.

Biyotransformasyon

Karmustinin antineoplastik ve toksik aktivitesine karmustin metabolitlerinin neden olduğu tahmin edilmektedir.

Eliminasyon

Toplam dozun yaklaşık %60 ila %70'i 96 saat içinde idrarla ve %10'i ise solunum yoluyla CO₂ olarak atılır. Kalanın akıbeti belli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvan çalışmalarında insan dozuna eşdeğer dozlarda kullanılan karmustinin sıçanlarda embriyotoksik ve teratojenik ve tavşanlarda embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. İnsan dozundan daha yüksek dozlarda kullanılan karmustin erkek sıçanların fertilitasını etkilemiştir. Karmustin, klinik olarak ilgili doz seviyelerinde, sıçanlarda ve farelerde kanserojen olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz etanol

6.2 Geçimsizlikler

Kaplarla Geçimlilik/Geçimsizlik

İntravenöz çözeltisi polivinil klorür kap içinde stabil değildir. Karmustin çözeltisi sadece cam şişelerden ya da polipropilen kap içinden uygulanabilir.

Farmasötik ilaç, Bölüm 6.6'da bulunan talimatlar uyarınca kullanılmalı ve diğer farmasötik ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Önerildiği gibi sulandırılarak hazırlandıktan sonra, karmustin cam flakon içinde buzdolabında (2°C-8°C) 24 saat saklanabilir.

Hazırlanmış çözelti cam veya propilen kaplar içerisinde enjeksiyonluk 500 mL sodyum klorür çözeltisinde ya da %5 dekstroz çözeltisinde seyreltildikten sonra ışıktan korunmalı ve oda sıcaklığında 4 saat içinde kullanılmalıdır. Bu çözeltilerde seyreltilmiş ürün buzdolabında (2°C-8°C) 24 saat saklanabilir ve oda sıcaklığında, ışıktan korunarak ilave bir 3 saat boyunca stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltme yöntemi mikrobiyolojik kontaminasyon riskini engellemez, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasındaki buzdolabında saklayınız.

Orijinal ambalaj ışıktan korunmalıdır.

Alternatif olarak BiCNU kuru buz kullanılarak ve bir soğutucuda (2°C-8°C) saklanarak taşınabilir. Önerilen saklama koşullarına uyarak ambalajda bulunan son kullanma tarihine kadar açılmamış flakonun bozunmasını önlemek mümkündür.

Kuru dondurulmuş ürün herhangi bir koruyucu içermemektedir ve sadece bir kullanımlıktır. Karmustinin bozunması olmaksızın, açılmamış flakonda sert kütle kadar keskin pullar da fiziksel olarak gözlemlenmektedir. Karmustinin 27°C ya da daha yüksek sıcaklıkta saklanması maddenin sıvılaşmasına yol açabilir, çünkü karmustinin erime noktası (yakl. 30,5°C ila 32°C)'dır.

Flakonun altında bir yağlı film görüntüsünün belirmesi bozunmanın bir göstergesidir. Bu ilaç daha fazla kullanılmamalıdır. Ürünün yeterince soğuduğu gerçeğinden emin olmadığınızda hemen kartonda bulunan her bir flakonun tamamını kontrol edin. Emin olmak için, flakonu parlak ışığa doğru tutun. Karmustin küçük miktarda kuru pullar ve kuru sert kütle halinde gözükcektir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz: Tip I amber cam flakon (30 mL), koyu gri bromobütil lyo bir kauçuk tapa ve propilen kapaklı alüminyum kapakla kapatılmıştır.

Seyreltici: Tip I cam flakon (5 mL), gri bromobütil kauçuk tapa ile propilen kapaklı alüminyum kapakla kapatılmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Intravenöz çözeltilerin hazırlanması:

Verilen 3 mL steril seyrelticiyle BiCNU'yu çözündürün ve daha sonra 27 mL enjeksiyonluk steril suyu aseptik olarak alkol çözeltisine ekleyin. Bu çözeltinin her bir mL'si %10 etanol içinde 3,3 mg BiCNU içermektedir ve pH'ı 5,6 ila 6'dır.

Önerilen şekilde sulandırma enjeksiyonluk 500 mL sodyum klorürle ya da enjeksiyonluk %5 glukozla daha fazla seyreltilebilen berrak renksiz bir çözeltiyle sonuçlanır. Sulandırılmış çözelti intravenöz yolla verilmeli ve bir ila iki saatlik periyotla intravenöz yoldan damla olarak uygulanmalıdır. BiCNU'nun daha kısa süreli infüzyonu, enjeksiyon bölgesinde yoğun bir ağrı ve yanmaya yol açabilir.

NOT: Soğutucuda saklanan sulandırılmış flakonlar her kullanımdan önce kristal oluşumu açısından incelenmelidir. Kristal gözlemlenirse, flakonun çalkalanarak oda sıcaklığına ısıtılmasıyla yeniden çözündürülebilir.

Karmustinin düşük bir erime noktası vardır (yaklaşık 30,5-32°C ya da 86,9-89,6°F). Bu ilacın bu sıcaklığa ya da daha üstüne maruziyeti ürünün sıvılaşmasına ve flakonun altında bir yağlı film görünümüne neden olacaktır. Bu bir bozulma belirtisidir ve flakonlar atılmalıdır.

NOT: Önceden hazırlanmış ve buzdolabında tutularak saklanmış flakonlar kristal oluşumu yönünden incelenmelidir. Eğer kristaller gözlenirse flakon oda sıcaklığına kadar ısıtılarak yeniden çözündürülebilir.

Antineoplastik ajanların güvenli kullanımına ilişkin talimatlar:

1. İlaç sadece eğitimli personel sulandırmalıdır.
2. Bu, ayrılmış özel bir alanda gerçekleştirilmelidir.
3. Uygun koruyucu eldivenler giyilmelidir.
4. İlacın kazara gözlerle temas etmemesi için önlem alınmalıdır. Gözlerle temas etmesi halinde bol miktarda su ve / veya serum fizyolojikle yıkayın.
5. Sitotoksik çözeltinin hazırlanması hamile personel tarafından yapılmamalıdır.
6. Sitotoksik ilaçların sulandırılmasında kullanılan öğelerin (enjektörler, iğneler vs.) imhası sırasında yeterli önlem alınmalı ve dikkat edilmelidir. Fazla materyal ve vücut atıkları iki kat kapatılmış polietilen torbalara yerleştirilip 1000°C'lik bir sıcaklıkta yakılarak imha edilebilir. Sıvı atıklar bol miktarda suyla yıkanarak uzaklaştırılabilir.
7. Çalışma yüzeyi, tek kullanımlık plastik sırtlı emici kağıtla kaplanmalıdır.
8. Tüm şırınga ve aletlerde Luer-Kilitli bağlantı elemanları kullanın. Büyük çaplı iğneler basıncı ve olası aerosol oluşumunu en aza indirmek amacıyla tavsiye edilmektedir. Olası aerosol oluşumunu en aza indirmek delikli bir iğne kullanımıyla da gerçekleştirilebilir.
9. Kullanılmayan ürün veya atık materyal biyozararlı atıklar için yerel gereklilikler doğrultusunda imha edilmelidir.

ÖNEMLİ NOT: Liyofilize doz formülasyonu koruyucu içermez ve çoklu doz flakonu olarak tasarlanmamıştır. Hazırlama ve daha fazla seyreltme aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ideogen İlaç Sanayi A.Ş.
Şişli / İstanbul
Tel: 0212 354 64 00
Faks: 0212 741 59 70

8. RUHSAT NUMARASI

2016/176

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.03.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 07.09.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ