KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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.
Sulandırıldıktan sonra (bkz. bölüm 6.6), çözeltinin 1 mL'si 33.3 mg karmustin içerir.
Her bir çözücü flakonu 3 mL (3,1125 g eşdeğeri) propilen glikol içermektedir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü
Toz: Az miktarda kurutulmuş taneciklerle veya kuru sert kütle halinde açık sarı toz.
Çözücü: Berrak, renksiz, viskoz sıvı.
Kullanıma hazır infüzyon için solüsyona ait pH ve Osmolarite:
pH: 4.0 - 6.8 (serum fizyolojik veya %5 dekstroz çözeltisi ile seyreltildiğinde)
Ozmolarite: 320 - 390 mOsmol/l (50 mg/mL [%5] enjeksiyonluk dekstroz çözeltisi veya 9 mg/mL [%0.9] enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ile seyreltildiğinde)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

1. Beyin tümörleri-glioblastoma, medullablastoma, astrositoma, 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, ikinci basamak tedavide diğer onaylanmış ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır.
4. Non-Hodgkin lenfomalarda primer tedavi sırasında nüks görülen veya primer tedaviye cevap vermemiş hastalarda, ikinci basamak 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.

6. Gastrointestinal sistem (GİS) tümörleri
7.Diğer antineoplastik ilaçlarla kombinasyon hâlinde kullanıldığında malign melanom tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
BİCNU, kemoterapi alanında deneyimli uzmanlar tarafından ve uygun tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Pozoloji:

Başlangıç dozları
Daha önce tedavi görmemiş hastalarda BİCNU'nun tek ajan olarak önerilen dozu 6 haftada bir intravenöz yoldan 150-200 mg/m^2'dir. Bu, tek doz olarak verilebileceği gibi, ardışık iki günde 75-100 mg/m^2 infüzyon olarak ikiye bölünebilir.
BİCNU başka bir miyelosüpresif tıbbi ürünle kombinasyon halinde kullanıldığında ya da kemik iliği rezervi tükenmiş hastalarda doz ayarlamasına gidilmelidir.

İzlem ve sonraki doz uygulamaları
Kan dolaşımındaki değerler kabul edilebilir seviyelere (trombositler > 100.000/ mikrolitre, lökositler > 4.000/mikrolitre) dönene kadar tekrar BİCNU uygulamasından kaçınılmalıdır 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:

Tablo 1

Önceki doz sonrası en düşük seviye		*Önceki dozun verilecek yüzdesi*
Lökositler/mm³	*Trombositler/ mm³*	
>4000	>100.000	100
3000 - 3999	75.000 – 99.999	100
2000 - 2999	25.000 – 74.999	70
<2000	<25.000	50

İlk dozdan sonra oluşan en düşük (nadir) değerlerin lökositler ve trombositler için aynı satıra denk gelmediği durumlarda (örneğin, lökositler > 4.000 ve trombositler < 25.000), önceki dozun en düşük yüzdesi uygulanmalıdır (örneğin, trombositler < 25.000 ise önceki dozun en fazla %50'si uygulanmalıdır).

Kök hücre transplantasyonundan önce hazırlık rejimi:
Hematolojik hastalıkları olan hastalarda karmustin kök hücre transplantasyonundan önce diğer kemoterapi ajanlarıyla birlikte 300 - 600 mg/m^2 dozda intravenöz uygulanır.

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

Uygulama şekli:
Damar içine kullanım içindir; sulandırma ve seyreltme sonrasında uygulanmalıdır.
Hazırlanan infüzyonluk çözelti, ışıktan korunarak bir ila iki saat süresince intravenöz

infüzyon yoluyla derhal uygulanmalıdır. İnfüzyon süresi bir saatten kısa olmamalıdır, aksi takdirde enjeksiyon bölgesinde yanma ve ağrı meydana gelebilir. Uygulama sırasında infüzyon bölgesi izlenmelidir.
Uygulama öncesinde ilacın hazırlanması (yeniden çözündürülmesi) ve seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.
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.

Geriyatrik 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.

Çocuklar ve ergenler:
Karmustin, pulmoner toksisitesi riskinin yüksek olması nedeniyle 18 yaşından küçük çocuklar ve ergenlerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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,
- Şiddetli kemik iliği depresyonu veya miyolesupresyon,
- Ağır (son evre) renal yetmezlik,
- Gebelik ve laktasyon, (bkz. Bölüm 4.6)
- Çocuklar ve ergenler

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

<u>Pulmoner Toksisite</u>

Pulmoner toksisite, hastaların %30 kadarında gözlenmiştir. Erken başlangıçlı pulmoner toksisite (tedaviye başlandıktan sonra 3 yıl içinde) bazı vakalarda ölümle sonuçlanan pulmoner infiltratlara ve/veya pulmoner fibrozise yol açmıştır. 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/m^2 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.

Çocuklukta veya ergenlik döneminde karmustin alan hastalarda çok geç başlangıçlı pulmoner fibrozisis vakaları (tedaviden 17 yıl sonrasına kadar) gözlenmiştir.

18 yaş altı çocuk ve ergenlerde karmustin kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları da tedaviden önce kontrol edilmeli ve tedavi süresince düzenli olarak izlenmelidir. (bkz.bölüm 4.8).

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 tanımlanmıştır.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonundan önce karmustin ile yüksek doz tedavinin (özellikle 600 mg/m2) pulmoner toksisite insidansı ve şiddeti bakımından riski arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, pulmoner toksisite açısından başka riskleri olan hastalarda, karmustin kullanımının risklere karşı dikkatlice değerlendirilmesi gerekir.

Yüksek doz tedavi

Karmustin ile yüksek doz tedavi enfeksiyon riskini ve şiddetini, kalp, karaciğer, gastrointestinal ve böbrek toksisitesini, ayrıca sinir sistemi bozukluklarını ve elektrolit dengesizliklerini (hipokalemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi) 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.

Karmustin, vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun altında kalan dozlarda, sıçan ve farelerde karsinojenik etki göstermiştir.

Kemik İliği Toksisitesi

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 (lökosit, eritrosit sayısı ve trombosit) 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). Ayrıca karaciğer, böbrek ve akciğer fonksiyonları da karmustin tedavisi sırasında düzenli olarak değerlendirilip izlenmelidir. Tekrarlı BiCNU dozları 6 haftada birden daha sık verilmemelidir.

Miyelosupresyon çok yaygındır ve uygulamadan 7–14 gün sonra başlar, 42–56 gün sonra iyileşme görülür. Miyelosupresyon doza ve kümülatif doza bağlı olup sıklıkla bifaziktir. Trombositopeni genellikle lökopeniden daha belirgindir, ancak her ikisi de dozu sınırlayan advers etkilerdir. Anemi yaygındır, ancak genellikle daha hafif seyirlidir.

Karmustinin kemik iliği toksisitesi kümülatiftir; bu nedenle dozaj ayarlaması önceki doz sonrası elde edilen en düşük kan değerleri dikkate alınarak yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Üreme çağındaki kadınlar ve erkeklerde kontrasepsiyon önlemleri

Üreme çağındaki kadınlar, tedavi süresince ve tedaviden en az 6 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.
Erkek hastalara, karmustin tedavisi sırasında ve tedaviden en az 6 ay sonrasına kadar uygun kontraseptif önlemler almaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Propilen Glikol
Bu ilaçtaki propilen glikol, alkol içmekle aynı etkilere sahip olabilir ve yan etki olasılığını artırabilir.
Bu ilacı 5 yaşından küçük çocuklarda kullanmayınız.
Bu ilacı sadece hekim tarafından önerildiği takdirde kullanınız. Bu ilacı kullanırken doktorunuz ekstra kontroller yapabilir.

Parenteral uygulama

İntra-arteryel yolla uygulanabilirliği incelenmemiştir. Yanlışlıkla intra-arteryel uygulama durumunda ciddi doku hasarı beklenmelidir.
BİCNU'nun doğrudan karotid artere uygulanması deneysel kabul edilmelidir ve oküler toksisite ile ilişkilendirilmiştir.
Karmustin uygulanması sırasında uygulama bölgesinde reaksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). Ekstravazasyon olasılığı nedeniyle, uygulama sırasında infüzyon bölgesinde olası infiltrasyon açısından yakın takip önerilir. Ekstravazasyonun özel bir tedavi yöntemi şu anda bilinmemektedir.
Seyreltilmiş infüzyon çözeltisinin deriyle kazara teması, ilgili bölgelerde yanıklara ve belirgin pigmentasyona yol açmıştır.
Karmustinin ekstravazasyonuna bağlı olarak lokal yumuşak doku toksisitesi bildirilmiştir. Karmustinin doku içine sızması; şişlik, ağrı, eritem, yanma ve deri nekrozuna neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Fenitoin ve deksametazon
Antiepileptik tıbbi ürünlerin aktivitesinde azalma, kemoterapötik tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanımda hesaba katılmalıdır.

Simetidin
Eşzamanlı kullanımı, karmustin metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle karmustinin toksik etkilerinde (gecikmiş, ciddi, şüpheli) artışa veya miyelotoksisitede (ör. lökopeni ve nötropeni) artışa yol açabilir.

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.

Trombositopeni ve lökopeni, diğer miyelosüpresif ilaçlarla kombinasyon halinde beklenebilir; örneğin metotreksat, siklofosfamid, prokarbazin, klormetin (azot mustarı), fluorourasil, vinblastin, aktinomisin (daktinomisin), bleomisin, doksorubisin (adriamisin) veya kemik iliği rezervi hastalığın kendisi veya önceki tedavi nedeniyle azalmış hastalarda.
Diğer alkilleyici maddelerle (ör. klormetin ve siklofosfamid) çapraz direnç olasılığı vardır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X
BİCNU normal şartlarda gebelik veya emzirme döneminde uygulanmamalıdır.
Üreme çağındaki kadınlar ve erkeklerde kontrasepsiyon önlemleri

Üreme çağındaki kadınlar, tedavi süresince ve tedaviden en az 6 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.
Erkek hastalara, karmustin tedavisi sırasında ve tedaviden en az 6 ay sonrasına kadar uygun kontraseptif önlemler almaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi
Karmustin hamile hastalara uygulanmamalıdır.
Gebelikte güvenli kullanım belirlenmemiştir ve bu nedenle yararları ile toksisite riski oranı dikkatli bir şekilde ele alınmalıdır. BİCNU, 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 sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğanlar/bebekler için bir risk göz ardı edilemez. Emzirme döneminde kullanılmamalıdır.
Karmustin emzirme sırasında ve tedavi sonrasındaki yedi güne kadar kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Karmustin erkek fertilitesini bozabilir. Erkek hastalara, kısırlık riski hakkında bilgilendirme yapılmalı ve karmustin tedavisi öncesinde fertilite/aile planlaması danışmanlığı almaları önerilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlaç kullanımına bağlı araç ve makine kullanımına yönelik etkiler üzerine hiçbir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, baş dönmesinin bu ilaçla bildirilen bir advers reaksiyon olduğu ve araç ve makine kullanma yeteneğini bozabileceği ihtimali 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 insidanstan ≥%5 daha yüksek olduğu advers olaylara yer verilir.
Yüksek doz >200 mg/m^2 olarak tanımlanmıştır

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

Çok yaygın (≥ 1/10),
Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10),
Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100),
Seyrek(≥ 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 neoplazmalar (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
	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 toksisiteler, geçici konjunktival kızarıklık ve bulanık görme; retinal hemorajiler
	Seyrek: Nöroretinit
Kardiyak hastalıkları	Çok yaygın: Hipotansiyon (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: Ciddi bulantı ve kusma; emetojenik potansiyel >250 mg/m²: orta-yüksek; uygulamadan sonra 2-4 saat içinde başlar ve 4-6 saat sürer.
	Yaygın: Anoreksi, kabızlık, ishal, stomatit
	Seyrek: Gastrointestinal sistemde kanama
	Bilinmiyor: Nötropenik enterokolit

Hepatobilier hastalıkları	Yaygın: Hepatotoksisite, geri-dönüşlü, uygulamadan sonraki 60 güne kadar uzar (yüksek doz tedavi ve doz sınırlayıcı) • Bilirubin (geri-dönüşlü artış), • Alkalen fosfataz (geri-dönüşlü artış), • SGOT (geri-dönüşlü 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 (uygulama süreleriyle birlikte artan <1-2 saat), enjeksiyon bölgesi reaksiyonu
	Bilinmiyor: Ekstravazasyon tehlikesi: (vezikan)
Böbrek ve idrar hastalıkları	Seyrek: Renal toksisite
	Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, azotemi, böbrek hacminde azalma
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Seyrek: Jinekomasti
	Bilinmiyor: İnfertilite, teratojenite
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde yanma hissi
	Çok seyrek: Tromboflebit

[1] Pazarlama sonrası deneyimlerde pulmoner toksisite ayrıca pnömonit ve interstisyel akciğer hastalığı gibi ortaya çıkabilir.
*Kadınlarda hazırlık rejimleri ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) ile tedavi sırasında pulmoner toksisiteler açısından risk artışı bildirilmiştir. Bu risk artışı, şimdiye kadar, karmustin içermeyen hazırlık rejimleri (ör. TBI veya busulfan-siklofosfamid) veya karmustin içeren rejimler (BEAM: karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan; CBV: siklofosfamid, karmustin ve etoposid) dahil olmak üzere tedaviye bağlı olarak tanımlanmıştır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Kemik iliği baskılanması (Miyelosupresyon)
Miyelosupresyon çok yaygındır ve uygulamadan 7-14 gün sonra başlar, 42-56 gün içinde iyileşme görülür. Miyelosupresyon doza ve kümülatif doza bağlıdır ve sıklıkla bifazik seyir gösterir. Trombositopeni genellikle lökopeniden daha belirgindir, ancak her ikisi de dozu sınırlayıcı advers etkilerdir. Anemi yaygındır, ancak genellikle daha hafif seyirlidir.

Göz hastalıkları
Hızlı intravenöz infüzyon uygulamasını takiben, uygulamadan sonraki 2 saat içinde konjonktival kanama görülebilir ve yaklaşık 4 saat sürebilir.

Solunum sistemi, göğüs ve mediastinal hastalıklar
Pulmoner fibrozis (ölümcül olgular bildirilmiştir), pulmoner infiltrasyon.
Hastaların %30'u kadarında akciğer toksisitesi gözlemlenmiştir. Pulmoner toksisitenin erken başladığı (tedaviden sonraki 3 yıl içinde) vakalarda pulmoner infiltratlar ve/veya pulmoner fibrozis gelişmiş, bazı olgular ölümle sonuçlanmıştır. Bu hastaların yaşları 22 ay ile 72 yıl arasındadır. Risk faktörleri arasında sigara kullanımı, solunum sistemi hastalığı, mevcut radyografik anormallikler, ardışık veya eşzamanlı torasik radyoterapi ve akciğer hasarına neden olabilecek diğer etkin maddelerle kombinasyon yer almaktadır. Advers reaksiyon insidansının muhtemelen doza bağlı olduğu düşünülmektedir; 1200–1500 mg/m² kümülatif dozlarda pulmoner fibrozis gelişme olasılığının arttığı bildirilmiştir. Tedavi süresince akciğer fonksiyon testleri (FVC, DLCO) düzenli olarak yapılmalıdır.

Bu testlerde başlangıçta beklenen zorlu vital kapasite veya karbon monoksit difüzyon kapasitesi değerinin <%70 olması, hastaları ~~özel~~ risk altına sokar.

Çocukluk veya ergenlik döneminde karmustin ile tedavi edilen hastalarda, tedaviden 17 yıl sonrasına kadar gecikmiş başlangıçlı pulmoner fibrozis vakaları bildirilmiştir. Çocukluk döneminde beyin tümörü nedeniyle hayatta kalan 17 hastanın uzun dönem takip gözleminde, 8'inin pulmoner fibrozis nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir. Bu 8 ölümden ikisi tedaviden sonraki ilk 3 yıl içinde, 6'sı ise 8-13 yıl sonrasında meydana gelmiştir. Tedavi sırasında ölen hastaların medyan yaşı 2,5 yıl (1-12 yıl), uzun dönem sağ kalanların medyan yaşı ise 10 yıl (5-16 yıl) olarak bildirilmiştir. Tedavi sırasında 5 yaşın altındaki tüm hastalar pulmoner fibrozis nedeniyle kaybedilmiştir; karmustin dozu, ek vinkristin dozu veya spinal radyasyonun ölümcül sonuca etkisi bulunmamıştır.

Takipte izlenebilen diğer tüm sağ kalan hastalarda pulmoner fibrozis teşhis edilmiştir.
Karmustinin 18 yaş altındaki çocuk ve ergenlerde kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pulmoner toksisite, pazarlama sonrası dönemde pnömonit ve interstisyel akciğer hastalığı şeklinde de bildirilmiştir. Pnömonit >450 mg/m² dozlarda, interstisyel akciğer hastalığı ise uzun süreli tedavi ve >1400 mg/m² kümülatif doz ile ilişkilendirilmiştir.

Emetojenik potansiyel
Emetojenik potansiyel >250 mg/m² dozlarda yüksektir, ≤250 mg/m² dozlarda ise yüksek ile orta arasındadır. Bulantı ve kusma genellikle şiddetlidir, uygulamadan 2–4 saat sonra başlar ve 4–6 saat sürer.

Renal toksisite
Renal toksisite nadirdir, ancak <1.000 mg/m² kümülatif dozlarda görülebilir. Azalmış böbrek hacmi, progresif azotemi ve böbrek yetmezliği ile seyreden renal değişiklikler, yüksek kümülatif dozlar ve karmustin ile ilişkili nitrozürelerin uzun süreli tedavilerinden sonra bildirilmiştir. Düşük toplam dozlardan sonra da zaman zaman böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir.

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. Bilinen herhangi bir miyeloprotektif madde yoktur. Kemik iliği nakli etkili bir önlem olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antineoplastik ajanlar, alkilleyici ajanlar, nitrozüreler
ATC Kodu: L01AD01

Etki mekanizması

Karmustin (1,3-bis(2-kloroetil)-1-nitrozüre), tümör hücrelerinde çoklu mekanizmalar aracılığıyla sitotoksik etki gösteren, nitrozüre türevi, hücre döngüsüne özgü olmayan antineoplastik bir ajandır. Alkilleyici bir ajan olarak, nükleoproteinlerin reaktif bölgelerini alkilleyebilir; bu da DNA ve RNA sentezinin ve DNA onarımının bozulmasına yol açar. Karmustin ayrıca DNA iplikleri arasında çapraz bağlar (interstrand crosslink) oluşturabilir, bu da DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu engeller. Ek olarak, karmustinin proteinler üzerindeki lizin kalıntılarını karbamoile ettiği bilinmektedir; bu durum glutatyon redüktaz dahil olmak üzere enzimlerin geri dönüşümsüz inaktivasyonuna neden olur. Karmustinin karbamoilasyon aktivitesi, tümörler üzerindeki etkisinde genellikle alkilasyon aktivitesinden daha az önemli kabul edilir, ancak karbamoilasyon, DNA onarımını inhibe edebilir.

Farmakodinamik etkiler

Karmustinin antineoplastik ve toksik aktiviteleri, metabolitlerine bağlı olabilir. Karmustin ve benzer nitrozüreler sulu çözeltilerde kararsızdır ve kendiliğinden parçalanarak alkilleyici ve karbomilleyici özellikte reaktif ara ürünler oluşturur. Alkilleyici ara ürünlerin karmustinin antitümör etkisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, nitrozürelerin biyolojik etkilerinde karbomilleyici ara ürünlerin rolü konusunda görüş birliği yoktur.

Bir yandan, bu karbomilleyici aktivitenin DNA onarım enzimlerini inhibe ederek ilaçların sitotoksik özelliklerine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Öte yandan, karbomilleyici türlerin karmustinin bazı toksik etkilerinde aracı olabileceği öne sürülmüştür.

Karmustin, lipofilik yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer.

Pediyatrik popülasyon

Karmustinin çocuk ve ergenlerde kullanımı, yüksek pulmoner toksisite riski nedeniyle kontrendikedir.

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 ½ α 1-4 dakikaya denk gelir ve t ½ β 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 CO_2 olarak atılır. Geriye kalan yaklaşık %20-30'unun akıbeti belli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 fertilitesini etkilemiştir. Karmustin, klinik olarak uygun doz seviyelerinde uygulandığında, sıçan ve farelerde tümör insidansında belirgin artış ile karsinojenik bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Toz
Yardımcı madde yok
Çözücü
Propilen Glikol

6.2 Geçimsizlikler

İntravenöz çözeltisi polivinil klorür (PVC) kap içinde stabil değildir. Karmustin çözeltisi sadece cam şişelerden ya da polipropilen kap içinde, PVC içermeyen infüzyon seti kullanılarak uygulanabilir.
Farmasötik ilaç, Bölüm 6.6'da bulunan talimatlar uyarınca kullanılmalı ve diğer farmasötik ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon
36 ay

Sulandırılma ve seyreltme sonrası
Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılmış solüsyon hemen kullanılmalıdır.

Önerildiği gibi sulandırılarak hazırlandıktan sonra, karmustin cam flakon içinde buzdolabında (2°C-8°C) 480 saat ve oda sıcaklığında 24 saat saklanabilir.Sulandırılmış flakonlar kullanılmadan önce kristal oluşumu açısından incelenmelidir. Kristaller gözlenirse, flakon çalkalanarak oda sıcaklığına kadar ısıtılarak yeniden çözülebilir.

Hazırlanmış çözelti cam veya propilen kaplar içerisinde enjeksiyonluk 500 mL sodyum klorür çözeltisinde ya da %5 dekstroz çözeltisinde seyreltildikten sonra ışıktan korunduğunda ve oda sıcaklığında fiziksel ve kimyasal olarak 8 saat stabildir. Bu çözeltilerde seyreltilmiş ürün

buzdolabında (2°C-8°C) 48 saate kadar ve oda sıcaklığında, ışıktan korunarak ilave bir 6 saat boyunca stabildir. Çözelti uygulamanın sonuna kadar ışıktan korunmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasındaki buzdolabında saklayınız.
Orijinal ambalaj ışıktan korunmalıdır.
İlacın yeniden çözündürülmesi ve daha fazla seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

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.

Bir kutu, infüzyonluk çözelti konsantresi için 100 mg toz içeren bir flakon ve 3 mL çözücü içeren bir flakon içerir.

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

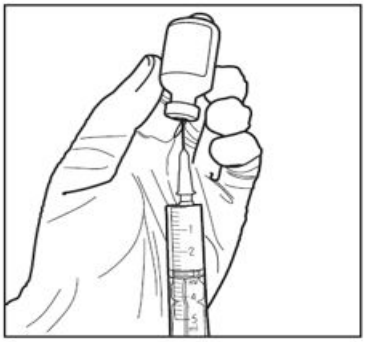
İntravenöz çözeltilerin hazırlanması:

Bu tıbbi ürün koruyucu madde içermez ve çoklu doz flakon olarak kullanılmamalıdır. Yeniden çözündürme ve ilave seyreltmeler aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.
karmustinin 27°C veya üzerindeki sıcaklıklarda saklanması, düşük bir erime noktasına sahip olduğundan (yaklaşık 30,5°C - 32,0°C) maddenin sıvı hale geçmesine yol açabilir. Parlak ışıkta flakonun alt kısmında bir yağ tabakasının görülmesi, bozulmanın bir göstergesidir ve bu ilaç daha fazla kullanılmamalıdır. Kapalı flakonda sert kütle kadar keskin pul benzeri fiziksel görünümler olabilir, ancak bu durum karmustinin bozulduğunu göstermez.
Tozdan konsantre çözelti için infüzyon çözeltisinin her bir flakonu için yeniden çözündürme ve seyreltme
Karmustin (100 mg toz) 3 mL steril dilüent (Propilen Glikol enjeksiyonu) ile berrak çözelti elde edilene kadar çözündürülmelidir. Seyreltici, yalnızca oda sıcaklığına ulaştıktan sonra kullanılmalı ve dilüenti flakondan çekmek için geniş çaplı bir iğne (22 gauge'dan küçük) kullanılmalıdır. Çözelti hazırlanmasına ilişkin adımlar aşağıda sunulmuştur.

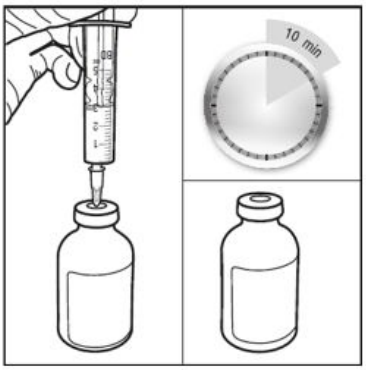
Adım 1: Flakonları kartondan çıkarın, **en az 10 dakika** oda sıcaklığında bekletin.



Adım 2: Steril şırınga ile steril seyreltici flakonundan aseptik olarak **3 mL seyreltici çekin.** Şırıngaya tamamen (3 mL) çekildiğinden emin olun.



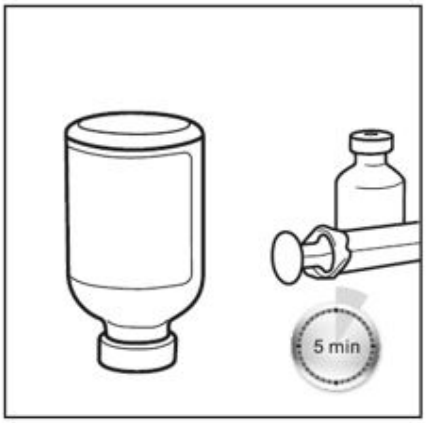
Adım 3: Steril seyreltici yi 100 mg Karmustin içeren flakona enjekte edin ve ürünün ıslanması için **en az 10 dakika bekletin.**



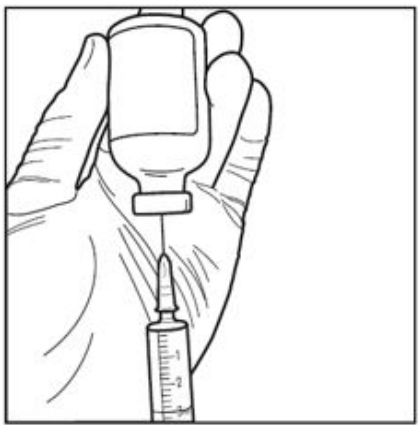
Adım 4: Flakonu **durmaksızın en az 60 saniye** dairesel hareketlerle çalkalayarak berrak çözeltinin oluşmasını sağlayın.



Adım 5: Hazırlanan flakonu ters pozisyonda 5 dakika bekletin.



Adım 6: Hazırlanan çözeltisini yalnızca ters pozisyonda aseptik şekilde çekin ve infüzyon için hazırlayın.



Yeniden çözündürülmüş çözeltinin her mililitresi 33,3 mg karmustin içerir.
Önerilen yeniden çözündürme, sarımsı bir çözelti elde edilmesine yol açar.
Yeniden çözündürülmüş çözelti, 0,9% sodyum klorür enjeksiyonu veya %5 dekstroz enjeksiyonu ile 500 mL'ye kadar seyreltilmelidir. Sonuçta elde edilen çözelti, 0,2 mg/mL karmustin içerecek olup, ışıktan korunarak saklanmalıdır.
Kullanımdan önce yeniden çözündürülmüş flakonlar kristal oluşumu açısından incelenmelidir. Kristaller gözlemlenirse, flakon oda sıcaklığına ısıtılarak ve çalkalanarak yeniden çözdürülebilir. Yeniden çözündürülmüş flakonlar, uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir.
Hazır çözelti ışıktan korunarak 1-2 saat içinde infüze edilmelidir. İlacın yeniden çözündürülmesi/seyreltmesinden itibaren 3 saat içinde infüzyon tamamlanmalıdır. Karmustinin bir saatten kısa sürede uygulanması, enjeksiyon yerinde şiddetli ağrı ve yanmaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.2). İnfüzyon, PVC içermeyen PE infüzyon seti kullanılarak yapılmalıdır.
Antineoplastik ajanların güvenli şekilde kullanımı ve imhası için kılavuzlara uyulmalıdır.

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