

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carmustină Waymade 100 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține carmustină 100 mg. După reconstituire și diluare (vezi pct. 6.6), 1 ml de soluție conține carmustină 3,3 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon de solvent conține etanol anhidru 3 ml (care este echivalent cu 2,37 g).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere: fulgi de culoare galben deschis sau masa compactă.

Solvent: soluție limpede incoloră.

pH-ul soluțiilor gata de utilizare pentru perfuzie este de 4,0 până la 6,8.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Carmustina este eficace în următoarele tumori maligne în monoterapie sau în asociere cu alte substanțe antineoplazice și/sau alte măsuri terapeutice (radioterapie, chirurgie):

- tumori cerebrale (glioblastom, gliom cerebral, meduloblastom, astrocitom și ependimom), metastaze cerebrale;
- terapie secundară în limfom non-Hodgkin și în boala Hodgkin.
- ca tratament pregătitor înainte de transplantul de celule precursorare hematopoietice (HPCT) autologe în boli hematologice maligne (boala Hodgkin/limfom non-Hodgkin).
- Mielom multiplu – în combinație cu glucocorticoizi, cum ar fi prednison.

4.2. Doze și mod de administrare

Carmustină Waymade trebuie administrat numai de specialiști cu experiență în domeniul chimioterapiei și sub supraveghere medicală adecvată.

Doze:

Doza inițială

Doza recomandată de Carmustină Waymade administrată intravenos în monoterapie la pacienții netratați anterior este de 150 până la 200 mg/m², la intervale de 6 săptămâni. Aceasta poate fi administrată ca doză unică sau divizată în perfuzii zilnice, respectiv 75 până la 100 mg/m², în două zile succesive.

Dacă Carmustină Waymade este utilizat în asociere cu alte medicamente mielosupresive sau la pacienți a căror rezervă de măduvă osoasă este epuizată, dozele trebuie ajustate în funcție de profilul hematologic al pacientului, conform indicațiilor de mai jos.

Monitorizarea și dozele ulterioare

Nu trebuie administrat o serie nouă de Carmustină Waymade până când elementele circulante din sânge nu au revenit la valori acceptabile (număr trombocite peste 100000/mm³, număr leucocite peste 4000/mm³), iar acest lucru are loc, de obicei, în decurs de șase săptămâni. Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent și nu trebuie administrate serii repetate înainte de șase săptămâni, din cauza toxicității hematologice întârziate.

Dozele administrate după doza inițială trebuie ajustate în funcție de răspunsul hematologic al pacientului la doza anterioară, atât în cazul utilizării în monoterapie, cât și în cazul terapiei asociate cu alte medicamente mielosupresive. Schema următoare este sugerată ca ghid pentru ajustarea dozei:

Valoare minimă după doza anterioară		Procentul din doza anterioară
Leucocite/mm ³	Trombocite/mm ³	care va fi administrat
>4000	>100000	100%
3000 – 3999	75000 – 99999	100%
2000 – 2999	25000 – 74999	70%
<2000	<25000	50%

În cazurile în care valorile minime după administrarea dozei inițiale nu sunt similare pentru leucocite și trombocite (de exemplu leucocite > 4000 și trombocite < 25000), trebuie utilizată valoarea care reprezintă procentul cel mai mic din doza anterioară (de exemplu trombocite < 25000, atunci trebuie administrat un maxim de 50 % din doza anterioară).

Nu există limite pentru perioada de administrare a terapiei cu carmustină. În cazul în care tumora rămâne incurabilă sau apar reacții adverse intolerabile, terapia cu carmustină trebuie întreruptă.

Tratament pregătitor înainte de HPCT

Carmustina se administrează intravenos în asociere cu alți agenți chimioterapeutici la pacienți cu boli hematologice maligne înainte de HPCT, în doza de 300-600 mg/m².

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți

Carmustina este contraindicată la copii și adolescenți cu vârsta <18 ani (vezi pct. 4.3).

Vârstnici:

În general, selectarea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie să se facă cu atenție, de obicei începând de la limita inferioară a intervalului de doze, ținând cont de frecvența mai mare a funcției hepatice, renale sau cardiace reduse, și trebuie să ia în considerare afecțiunile concomitente sau tratamentul cu alte medicamente. Deoarece este de așteptat ca pacienții vârstnici să aibă o funcție renală redusă, trebuie luate măsuri de precauție în selectarea dozei, iar rata de filtrare glomerulară trebuie monitorizată și doza redusă în funcție de aceasta.

Insuficiență renală

Pentru pacienții cu insuficiență renală, doza de Carmustină Waymade trebuie scăzută dacă rata de filtrare glomerulară este redusă.

Mod de administrare

Carmustină Waymade este destinat pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluarea ulterioară.

Prin reconstituirea pulberii cu solventul furnizat, trebuie preparată o soluție prin adăugarea unei cantități suplimentare de 27 ml de apă pentru preparate injectabile. Soluția reconstituită este o soluție limpede, incoloră până la gălbui deschis. Soluția reconstituită trebuie diluată în continuare cu 500 ml Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau Dextroză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă.

După aceea, soluția perfuzabilă rezultată, gata de utilizare, trebuie administrată imediat prin perfuzie intravenoasă, pe parcursul unei perioade de una până la două ore, soluția fiind protejată de lumină. Durata perfuziei nu trebuie să fie mai puțin de o oră, deoarece, în caz contrar, aceasta duce la senzația de arsură și durere la locul injectării. Locul injectării trebuie monitorizat în timpul administrării.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Deprimare severă a măduvei osoase
- Insuficiență renală severă (stadiu terminal)
- Copii și adolescenți
- Alăptarea.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A fost raportată toxicitate pulmonară caracterizată prin infiltrate pulmonare și/sau fibroză cu o frecvență ce ajunge până la 30 %. Aceasta poate apărea în interval de 3 ani de la tratament și se pare că este asociată cu doza, dozele cumulative de 1200-1500 mg/m² fiind asociate cu o probabilitate crescută de fibroză pulmonară. Factorii de risc includ fumatul, prezența unei afecțiuni respiratorii, anomalii radiografice preexistente, iradierea toracică secvențială sau concomitentă și asocierea cu alte substanțe care provoacă afectare pulmonară. Trebuie efectuate studii asupra funcției pulmonare inițiale și radiografie toracică, precum și teste frecvente ale funcției pulmonare pe parcursul tratamentului. Pacienții cu un nivel inițial sub 70 % din capacitatea vitală forțată (CVF) estimată sau cu capacitate de difuzie a monoxidului de carbon (DLCO) prezintă un risc special.

A fost raportat un risc crescut de toxicitate pulmonară în timpul tratamentului cu scheme de pregătire și HPCT în cazul femeilor. Până acum, acest risc crescut este descris pentru tratamentul ca atare, incluzând schemele de pregătire fără carmustină (de exemplu TBI sau busulfan-ciclofosfamidă) sau cu carmustină (BEAM: carmustină, etopozidă, citarabină și melfalan sau CBV: ciclofosfamidă, carmustină și etopozidă).

S-a demonstrat că tratamentul cu carmustină în doză mare (în special cu 600 mg/m²) înainte de transplantul de celule stem hematopoietice crește riscul de incidență și severitatea toxicității pulmonare. Prin urmare, în cazul pacienților care prezintă alte riscuri de toxicitate pulmonară, se recomandă punerea în balanță a riscurilor și beneficiilor utilizării Carmustinei.

În tratamentul cu carmustină în doză mare, crește riscul și severitatea infecțiilor, toxicității cardiace, hepatice, gastrointestinale și afecțiunilor sistemului nervos și anomaliilor electrolitice (hipopotasemie, hipomagneziemie și hipofosfatemie).

Pacienții care au comorbidități și o stare agravată a bolii prezintă un risc crescut de evenimente adverse. Acest lucru este valabil în mod special pentru pacienții vârstnici.

De asemenea, funcția hepatică și cea renală trebuie verificate înainte de tratament și monitorizate regulat pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.8).

În timpul tratamentului cu agenți chimioterapeutici, enterocolita neutropenică poate apărea ca eveniment advers asociat tratamentului.

Carmustina este carcinogenă la șobolan și șoarece în doze mai mici decât doza recomandată la om, exprimată în funcție de suprafața corporală. (vezi pct. 5.3).

Toxicitatea la nivelul măduvei osoase reprezintă o reacție adversă toxică frecventă și severă la carmustină. Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent timp de cel puțin șase săptămâni după administrarea dozei. În cazul unui număr redus de trombocite, leucocite sau eritrocite circulante, fie din cauza chimioterapiei anterioare, fie dintr-o altă cauză, doza trebuie ajustată, vezi Tabelul 1, pct. 4.2. Funcțiile hepatică, renală și pulmonară trebuie verificate și monitorizate regulat pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Dozele repetate de Carmustină Waymade nu trebuie administrate mai frecvent de șase săptămâni. Toxicitatea Carmustinei la nivelul măduvei osoase este cumulativă și, prin urmare, trebuie luată în considerare ajustarea dozei, în funcție de valorile minime ale parametrilor hemogramelor obținute după administrarea dozelor anterioare (vezi pct. 4.2).

Administrarea de carmustină direct în artera carotidă este considerată experimentală și a fost asociată cu toxicitate oculară.

O doză de 200 mg/m² din acest medicament, administrată unui adult cu o greutate de 70 kg, determină expunerea la 109,7 mg/kg de etanol, care poate cauza o creștere a alcoolemiei la aproximativ 18,3 mg/100 ml. Prin comparație, la un adult care consumă un pahar de vin sau 500 ml de bere, alcoolemia probabilă este de aproximativ 50 mg/100 ml. Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin, de exemplu, propilenglicol sau etanol poate conduce la acumularea etanolului și poate induce reacții adverse. Deoarece acest medicament este în general administrat lent, cu o durată de 6 ore, efectele alcoolului pot fi reduse.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Fenitoină și dexametazonă

În cazul administrării concomitente cu medicamente chimioterapeutice, trebuie anticipată o activitate redusă a medicamentelor antiepileptice.

Cimetidină

Utilizarea concomitentă cu cimetidina duce la un efect toxic întârziat, major, suspectat, crescut al carmustinei (din cauza inhibării metabolizării carmustinei).

Digoxină

Utilizarea concomitentă cu digoxina duce la un efect întârziat, moderat, suspectat, redus al digoxinei (din cauza absorbției reduse de digoxină).

Melfalan

Utilizarea concomitentă cu melfalan duce la un risc crescut de toxicitate pulmonară.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepție la bărbați și femei

Femeile trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă pentru a evita să rămână gravide în timpul tratamentului și cel puțin 6 luni după tratament.

Pacienții bărbați trebuie sfătuiți să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu carmustină și cel puțin 6 luni după tratament.

Sarcina

Carmustina nu trebuie administrată pacientelor gravide. Nu a fost demonstrată utilizarea sigură în timpul sarcinii și, de aceea, beneficiul trebuie evaluat cu atenție, raportat la riscul de toxicitate. Carmustina este embriotoxică la șobolan și iepure și teratogenă la șobolan când este

administrată în doze echivalente dozei recomandate la om (vezi pct. 5.3). În cazul în care Carmustină Waymade este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul administrării de Carmustină Waymade, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă carmustina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Carmustină Waymade este contraindicat în timpul alăptării. Alăptarea nu trebuie să fie începută în timpul și până la șapte zile, după tratament (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Carmustina poate afecta fertilitatea masculină. Bărbații trebuie informați în legătură cu riscul posibil de infertilitate și trebuie să apeleze la consiliere pentru fertilitate/planificare familială înainte de tratamentul cu carmustină.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Carmustină Waymade nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luată în considerare posibilitatea ca alcoolul conținut în acest medicament să poată afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Tabelul include reacțiile adverse prezente în timpul tratamentului cu acest medicament, dar care nu au în mod necesar o relație cauzală cu medicamentul. Deoarece studiile clinice sunt efectuate în condiții foarte specifice, ratele reacțiilor adverse observate pot să nu reflecte ratele observate în practica clinică. În general, reacțiile adverse sunt incluse dacă au fost raportate la mai mult de 1 % dintre pacienții din monografia medicamentului sau din studiile pivot și/sau demonstrate ca având importanță clinică. Când sunt disponibile studii controlate cu placebo, reacțiile adverse sunt incluse dacă incidența este ≥ 5 % mai mare în grupul de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul următor include reacțiile adverse la carmustină în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, prezentate în ordine descrescătoare a gravității:

- foarte frecvente ($\geq 1/10$),
- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),
- rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),
- foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform	Frecvență	Reacții adverse
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Leucemie acută, displazia măduvei osoase - ca urmare a utilizării pe termen lung.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Mielosupresie.
	Frecvente	Anemie.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Ataxie, amețeli, cefalee.

	Frecvente	Encefalopatie (tratamentul cu doză mare și cauză pentru limitarea dozei).
	Necunoscută	Dureri musculare, status epilepticus, convulsii, crize de grand mal.
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Toxicități oculare, eritem temporar al mucoasei conjunctivale și vedere încețoșată din cauza hemoragiilor retiniene.
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială, din cauza conținutului de alcool al solventului (terapie cu doză mare).
	Cu frecvență necunoscută	Tahicardie
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Flebită.
	Rare	Boală veno-ocluzivă (terapie cu doză mare)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Toxicitate pulmonară, fibroză interstițială (în caz de terapie prelungită și doză cumulativă)* Pneumonie.
	Rare	Fibroză interstițială (terapie cu doze reduse).
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Potențial emetogen. Greață și vărsături - severe
	Frecvente	Anorexie, constipație, diaree, stomatită.
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatotoxicitate reversibilă, tardivă, chiar până la 60 de zile după administrare (terapie cu doză mare și cu limitarea dozei), manifestată prin: - creștere reversibilă a bilirubinemie, - creștere reversibilă a concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline, - creștere reversibilă a valorilor serice ale SGOT.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Dermatită apărută în caz de utilizare topică, care se ameliorează prin reducerea concentrației produsului compus, hiperpigmentare tranzitorie în caz de contact accidental cu tegumentele.
	Frecvente	Alopecie, eritem (din cauza conținutului de alcool al solventului; crește odată cu timpul de administrare < 1-2 ore), reacție la locul injectării.
	Necunoscută	Risc de extravazare: substanță vezicantă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Toxicitate renală.
	Rare	Ginecomastie.

Tulburări ale aparatului genital și sânului	Necunoscută	Infertilitate, teratogeneză.
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	Tulburări electrolitice (hipopotasemie, hipomagneziemie și hipofosfatemie)

* A fost raportat un risc crescut de toxicitate pulmonară la tratamentul cu scheme de pregătire și HPCT în cazul femeilor. Până acum, acest risc crescut este descris pentru tratamentul ca atare, incluzând schemele de pregătire fără carmustină (de exemplu TBI sau busulfan-ciclofosfamidă) sau cu carmustină (BEAM: carmustină, etopozidă, citarabină și melfalan sau CBV: ciclofosfamidă, carmustină și etopozidă).

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

Mielosupresie

Mielosupresia este foarte frecventă și debutează la 7-14 zile după administrare, cu recuperare la 42-56 zile după administrare. Mielosupresia este asociată cu doza și cu doza cumulativă și deseori este bifazică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Fibroză pulmonară (cu evoluție letală), infiltrare pulmonară.

Toxicitatea pulmonară a fost observată la până la 30 % dintre pacienți. În cazurile în care toxicitatea pulmonară a debutat precoce (în primii 3 ani de tratament), au apărut infiltrate pulmonare și/sau fibroză pulmonară, unele cu evoluție letală. Pacienții au avut vârsta între 22 luni și 72 ani. Factorii de risc includ fumatul, prezența unei afecțiuni respiratorii, anomalile radiografice existente, iradierea toracică secvențială sau concomitentă, precum și asocierea cu alte substanțe active care pot provoca afectarea pulmonară. Incidența reacțiilor adverse este probabil asociată cu doza; dozele cumulative de 1200-1500 mg/m² au fost asociate cu o probabilitate mai mare de fibroză pulmonară. În timpul tratamentului, trebuie efectuate regulat teste ale funcției pulmonare (CVF, DLCO). Pacienții care au prezentat o valoare inițială < 70 % din capacitatea vitală forțată sau capacitate de difuzie a monoxidului de carbon la aceste teste prezintă un risc special.

În cazul pacienților tratați cu carmustină în copilărie sau adolescență, au fost descrise cazuri de debut extrem de tardiv al fibrozei pulmonare (până la 17 ani după tratament).

Observarea pe termen lung a 17 pacienți care au supraviețuit tumorilor cerebrale din copilărie a indicat că 8 dintre aceștia au decedat din cauza fibrozei pulmonare. Două din aceste 8 decese au avut loc în primii 3 ani de tratament, iar 6 dintre acestea au avut loc la 8-13 ani după tratament. Vârsta medie a pacienților care au decedat în timpul tratamentului a fost 2,5 ani (1-12 ani), vârsta medie a supraviețuitorilor pe termen lung cu tratament a fost 10 ani (5-16 ani). Toți pacienții cu vârsta mai mică de 5 ani în momentul tratamentului au decedat din cauza fibrozei pulmonare; nici doza de carmustină, nici o doză suplimentară de vincristină sau iradierea spinală nu au avut vreo influență asupra rezultatului final.

Toți supraviețuitorii rămași disponibili pentru urmărire au fost diagnosticați cu fibroză pulmonară. Administrarea carmustinei la copii și adolescenți < 18 ani este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Toxicitatea pulmonară s-a manifestat și în etapa ulterioară punerii pe piață, sub formă de pneumonie și boală pulmonară interstițială. Pneumonia se observă la doze >450 mg/m², iar boala pulmonară interstițială se observă în cazul terapiei prelungeite și la o doză cumulativă > 1400 mg/m².

Potențial emetogen

Potențialul emetogen este mare la doze >250 mg/m² și crescut până la moderat la doze ≤250 mg/m². Greața și vărsăturile sunt severe și debutează în decurs de 2-4 ore de la administrare și

durează timp de 4-6 ore.

Toxicitate renală

Toxicitatea renală este rară, dar apare în cazul dozelor cumulative < 1000 mg/m²

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

4.9. Supradozaj

Principalul simptom al intoxicației este mielosupresia. În plus, pot apărea următoarele reacții adverse grave: necroza hepatică, pneumonia interstițială, encefalomielita.

Nu este disponibil un antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicament antineoplazic, agenți alchilanți, nitrozuree, codul ATC: L01AD01

Mecanism de acțiune

Carmustina este un agent antineoplazic nespecific al fazei ciclului celular de tip nitrozuree, care exercită citotoxicitate tumorală prin mecanisme multiple. Ca agent alchilant, poate alchila siturile reactive din nucleoproteine, interferând astfel cu sinteza ADN și ARN și cu repararea ADN-ului. Acesta poate forma legături încrucișate intercatenare în ADN, care împiedică replicarea și transcrierea ADN. În plus, carmustina este cunoscută pentru carbamilarea reziduurilor de lizină din proteine, provocând inactivarea ireversibilă a enzimelor, inclusiv a glutatión reductazei. Activitatea de carbamilare a carmustinei este considerată, în general, mai puțin semnificativă decât activitatea de alchilare, în ceea ce privește acțiunea sa asupra tumorii, dar carbamilarea poate contribui la inhibarea reparării ADN-ului.

Efecte farmacodinamice

Activitățile antineoplazice și toxice ale carmustinei pot fi determinate de metabolii săi. Carmustina și tipurile de nitrozuree asociate sunt instabile în soluții apoase și se descompun spontan în produși intermediari reactivi, care au efect de alchilare și carbamilare. Intermediarii alchilanți sunt considerați responsabili pentru efectul antitumoral al carmustinei. Totuși, opiniile sunt împărțite referitor la rolul intermediarilor de carbamilare ca mediatori ai efectelor biologice ale nitrozureei. Pe de o parte, s-a raportat că activitatea de carbamilare contribuie la proprietățile citotoxice ale medicamentului nemetabolizat, prin inhibarea enzimelor de reparare a ADN-ului. Pe de altă parte, s-a presupus că produșii rezultați prin carbamilare pot media anumite efecte toxice ale carmustinei.

Carmustina trece prin bariera hematoencefalică, în special din cauza naturii sale lipofile.

Copii și adolescenți

Carmustină Waymade nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, din cauza riscului crescut de toxicitate pulmonară.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Carmustina administrată intravenos se descompune rapid, fără substanță intactă detectabilă după 15 minute. Din cauza liposolubilității bune și a absenței ionizării la pH fiziologic, carmustina se transferă

foarte bine prin bariera hematoencefalică. Nivelurile de radioactivitate în lichidul cefalorahidian sunt cu cel puțin 50 % mai mari decât cele măsurate în plasmă în același timp. Cinetica carmustinei la om se caracterizează printr-un model bicompartimentat. După perfuzia intravenoasă pe parcurs de 1 oră, concentrația de carmustină din plasmă scade într-o manieră bifazică. Timpul de înjumătățire plasmatică α este de 1-4 minute, iar timpul de înjumătățire plasmatică β este de 8-69 minute.

Metabolizare

Se presupune că metaboliții carmustinei determină activitatea antineoplazică și toxică a acesteia.

Eliminare

Aproximativ 60-70 % din doza totală se excretă în urină în 96 de ore, iar aproximativ 10 % se elimină sub formă de CO₂ prin respirație. Nu s-a determinat ce se întâmplă cu substanța rămasă.

5.3. Date preclinice de siguranță

Carmustina a fost embriotoxică și teratogenă la șobolan și embriotoxică la iepure, în doze echivalente dozei recomandate la om. Carmustina a afectat fertilitatea șobolanilor masculi la doze mai mari decât doza recomandată la om. Carmustina, în doze relevante din punct de vedere clinic, a fost carcinogenă la șobolan și șoarece.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Pulbere

Fără excipienți.

Solvent

Etanol, anhidru.

6.2. Incompatibilități

Compatibilitate/ Incompatibilitate cu Container

Soluția pentru administrare intravenoasă este instabilă în recipiente din policlorură de vinil. Soluția de carmustină poate fi administrată numai din recipiente de sticlă sau din recipientul din polipropilenă. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3. Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După reconstituire și diluare

După reconstituire, conform recomandărilor, Carmustină Waymade este stabilă timp de 24 de ore la frigider (2°C - 8°C) în recipient de sticlă și protejată de lumină.

Soluția reconstituită diluată în continuare fie cu 500 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu 500 ml de dextroză 50 mg/ml (5%) soluție în recipient de sticlă sau polipropilenă. Acesta trebuie depozitat la temperatura camerei, protejat de lumină și utilizat în decurs de 4 ore. Aceste soluții sunt, de asemenea, stabile timp de 24 de ore sub refrigerare (2 ° C - 8 ° C) și încă 6 ore la temperatura camerei și protejate de lumină.

Din punct de vedere microbian, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul contaminării microbiene, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, timpii și condițiile de stocare utilizate sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Nu înghețați.

Păstrați flacoanele cu pulbere și solvent în cutia de carton pentru a le proteja de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluarea ulterioară, vezi pct. 6.3.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Pulbere:

Flacon din sticlă de brună de tip I (30 ml) cu dop din cauciuc bromobutlic gri de 20 mm și sigilat cu capsă detașabilă de culoare albastru mat de 20 mm.

Solvent:

Flacon din sticlă transparentă de tip I (5 ml) cu dop din cauciuc clorbutilic gri de 13 mm și sigilat cu capsă detașabilă de culoare albastru mat de 13 mm.

Un ambalaj conține un flacon cu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru perfuzie și un flacon cu 3 ml de solvent.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea de carmustină sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă nu conține conservanți și nu este destinată ca flacon pentru doze repetate. Reconstituirea și diluările ulterioare trebuie efectuate în condiții aseptice.

Liofilizatul congelat nu conține conservanți și este adecvat pentru o singură utilizare. Liofilizatul poate apărea ca fulgi uscați sau masa compactă. Prezența unei pelicule uleioase poate fi un indiciu al dezghețării medicamentului. Astfel de medicamente nu sunt acceptate pentru utilizare, din cauza riscului ca variația de temperatură să depășească 30 °C. Acest medicament nu mai trebuie utilizat. Dacă nu se poate asigura faptul că medicamentul a fost răcit în mod corespunzător, se inspectează imediat fiecare flacon din cutie. Pentru verificare, se ține flaconul la lumină.

Reconstituirea și diluarea pentru perfuzie

Se dizolvă pulberea de carmustină liofilizată de 100 mg cu 3 ml de solvent anhidru steril de etanol refrigerat furnizat în cutie. Carmustina trebuie să fie complet dizolvată în etanol, înainte de adăugarea apei sterile pentru preparate injectabile. După aceea, se adăugă în condiții aseptice 27 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile la soluția de alcool. Soluția stoc de 30 ml trebuie amestecată bine.

Reconstituirea, așa cum se recomandă, are ca rezultat o soluție clară, incoloră până la slab gălbui.

Examinați flacoanele reconstituite pentru formarea cristalelor înainte de utilizare. Dacă se observă cristale, acestea pot fi re-dizolvate prin încălzirea flaconului la temperatura camerei cu agitație. După reconstituire, Carmustină Waymade este stabil timp de 24 de ore sub refrigerare (2°C – 8°C), depozitat într-un recipient de sticlă și protejat de lumină.

Soluția reconstituită trebuie diluată în continuare fie cu 500 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu 500 ml de dextroză 50 mg/ml (5%) soluție. Soluția reconstituită și diluată (adică soluția gata de utilizare) trebuie amestecată timp de cel puțin 10 secunde înainte de administrare. Soluția gata de utilizare trebuie păstrată la temperatura camerei într-un recipient de sticlă sau polipropilenă, protejată de lumină și utilizată în decurs de 4 ore. Aceste soluții sunt, de asemenea, stabile timp de 24 de ore sub refrigerare (2 ° C - 8 ° C) și încă 6 ore la temperatura camerei protejate de lumină.

Soluția reconstituită și diluată (adică soluția gata de utilizare) trebuie administrată intravenos și trebuie administrată prin picurare intravenoasă pe o perioadă de o oră până la două ore de administrare.

Administrarea perfuziei trebuie efectuată cu ajutorul unui set sau recipiente de perfuzie din PE fără PVC. În timpul administrării medicamentului, recipientul trebuie să fie numai din sticlă sau recipient din polipropilenă adecvat. Asigurați-vă că recipientele din polipropilenă utilizate sunt fără PVC și DEHP. Carmustina are un punct de topire scăzut (30,5 °C – 32,0 °C sau 86,9 ° F - 89,6 ° F).

Expunerea acestui medicament la această temperatură sau mai mare va determina lichefierea medicamentului și apare ca o peliculă de ulei pe flacoane. Acesta este un semn de descompunere și flacoanele trebuie aruncate.

Infuzia de Carmustină Waymade pe perioade mai scurte de timp poate produce durere intensă și arsură la locul injectării. Zona injectată trebuie monitorizată în timpul administrării (vezi pct. 4.2).

Trebuie respectate recomandările privitoare la manipularea sigură și eliminarea medicamentelor antineoplazice.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88,
1101CM Amsterdam,
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14321/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022