

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 alkol (etanol) içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Susuz alkol (etanol) 2 mL (üretim esnasında üründen uzaklaştırılır)

Yardımcı maddeler 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: 4,0 ila 6,8
Susuz alkolle 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.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinler:

İntravenöz 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

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 uygulama süresi için bir sınır bulunmamaktadır. Tümörün tedavi edilememesi durumunda ya da bazı ciddi veya tolere edilemeyen yan etkiler 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.

Pediyatrik popülasyon:

BiCNU yüksek pulmoner toksisite riskinden dolayı çocuklarda çok dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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.

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.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BiCNU sadece kemoterapi dalında deneyimli uzmanlar tarafından uygulanabilir.

- Dozla ilişkili pulmoner toksisite ($>1400\text{mg/m}^2$ kümülatif doz alan hastalar daha fazla risk altında)

Pulmoner infiltratlarla ve/veya fibroz ile karakterize pulmoner toksisitenin %30'a kadar değişen bir sıklıkla meydana geldiği bildirilmiştir. Bu, tedavinin ilk 3 yılı içinde meydana gelebilir, doza bağlıdır ve $1200\text{-}1500\text{ mg/m}^2$ kümülatif doz akciğer fibrozu olasılığının artmasıyla ilişkilendirilen doz olarak görünmektedir. Risk faktörleri: sigara, solunum rahatsızlığı olması, önceden var olan radyolojik anormallikler, sıralı ya da eş zamanlı torasik radyoterapiyi içerirken, akciğer hasarına neden olabilecek diğer ajanlarla da ilişkilidir.

- Tedaviden 17 yıl sonraya kadar ortaya çıkabilen gecikmiş başlangıçlı pulmoner toksisite

Ayrıca tedaviden 17 yıl sonrasına kadar meydana gelen geç pulmoner fibroz vakaları da bildirilmiştir. Çocuklukta beyin tümörü atlatan 17 hastanın uzun süreli takibinde sekizi (%47) akciğer fibrozundan dolayı ölmüştür. Bu sekiz ölümün ikisi tedavinin 3 yılı içerisinde ve altısı tedaviden 8-13 yıl sonra meydana gelmiştir. Ölen hastaların tedavideki ortanca (medyan) yaşı 2,5 yıl (aralık 1-12) olmuştur; uzun süre hayatta kalanların yaş ortancası 10 yıl (tedavide 5-16 yıl) olmuştur. Beş yaşın altındaki tedavi gören hastaların tümü pulmoner fibrozdan dolayı ölmüştür. Bu çalışmada ne BiCNU dozu ne de vinkristin'in eş zamanlı uygulanması ya da spinal radyoterapi ölümcül sonucu etkilememiştir. Hayatta kalanlardan takip edilebilenlerin tamamında akciğer fibrozu belirtisi saptanmıştır. Yüksek pulmoner toksisite riskinden dolayı özellikle genç hastalarda BiCNU terapisinin fayda ve zararları dikkatli bir şekilde ele alınmalıdır.

BiCNU sıçan ve farelerde karsinogeniktir; klinikte kullanılan dozlarda tümör sıklığında belirgin bir artış oluşturur.

- Gecikmiş kemik iliği toksisitesi (özellikle trombositopeni)

Kemik iliği toksisitesi BiCNU'nun yaygın ve ciddi bir toksik etkisidir. Bir dozdan sonra tam kan sayımı sıklıkla en az altı hafta izlenmelidir. Ayrıca, karaciğer, böbrek ve akciğer fonksiyonu karmustin tedavisi süresince düzenli olarak incelenmeli ve izlenmelidir. BiCNU'nun tekrar dozları altı haftada birden daha fazla sıklıkla verilmemelidir. BiCNU'nun kemik iliği toksisitesi kümülatiftir. Bu yüzden, dozaj ayarlaması önceki kullanımdaki en düşük kan sayımları esas alınarak yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli – Doz Ayarlama Tablosu).

Kanser kemoterapi konusunda uzmanlaşmış bir hekimin gözetimi altında uygulanması gerekir.

Bu tıbbi ürün hacim olarak %0,57 etanol içermektedir, bu doz başına 7,68 g anlamına gelir. Bu doz başına 11,32 mL biraya veya 4,72 mL şaraba tekabül eder.

Bu miktarlar 320 mg karmustinin (1,62 m² için 200 mg/m²) 9,6 mL'de (steril susuz alkol) 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 bu miktar sağlık açısından zararlı olabilir.

Bu alkol miktarı, hamile ve emziren kadınların yanı sıra yüksek riskli hastalarda (karaciğer hastalığı ya da epilepsi olan hastalar) da dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün içerisindeki alkol içeriği diğer ilaçların etkilerini değiştirebilir.

Bu tıbbi ürün içerisindeki alkol içeriği araç ve makine kullanabilme 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.
- Simetidın - 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: D

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

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. Bu ilacın gebelik sırasında kullanılması ya da hastaların bu ilacı kullanırken gebe kalması halinde, fötüse dönük olası tehlikeler hastaya bildirilmelidir.

BiCNU'nun gebelik ve/veya fötüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

BiCNU gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Karmustin veya metabolitlerinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. 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 grubunda görülme sıklığı %5 ve üzeri olan advers olaylara yer verilir.

Yüksek doz >200 mg/m² 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 neoplazmalar (kist ve polipler dahil)	Yaygın: Uzun erimli kullanımın ardından akut lösemiler, kemik iliği displazileri
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
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Ataksi, baş dönmesi (sersemlik hali), baş ağrısı Yaygın: Ensefalopati (Yüksek doz tedavi ve doz-kısıtlayıcı) Bilinmiyor: Kas ağrısı, status epilepticus, nöbetler, grand mal nöbet
Göz hastalıkları	Çok yaygın: Oküler toksisite, geçici konjunktival kızarıklık ve bulanık görme; retinal hemorajiler
Kardiyak hastalıklar	Çok yaygın: Hipotansiyon, seyrelticiin alkol içeriğine bağlı olarak (yüksek doz tedavi) Bilinmiyor: Taşikardi, göğüs ağrısı
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın: Flebit Seyrek: Venoklüzif hastalık (yüksek doz tedavi)
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Pulmoner toksisite ¹ , BiCNU pnömonit (>450 mg/m ² dozlar için), interstisyel fibroz (>1,400 mg/m ² kümülatif dozlar için) Seyrek: İnterstisyel fibrozis (düşük dozlarda)
Gastrointestinal hastalıklar	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
Hepatobilyer hastalıklar	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 derialtı doku hastalıkları	Çok yaygın: Topikal kullanımla dermatit (bileşik ürünün konsantrasyonu azaldıkça iyileşir), hiperpigmentasyon (geçici, kaza sonucu ciltle temas durumunda) Yaygın: Alopesi, kızarıklık (seyrelticiin alkol içeriğinden ötürü; uygulama süreleriyle birlikte artan <1-2 saat) Bilinmiyor: Ekstravazasyon tehlikesi: (vezikan), enjeksiyon bölgesi reaksiyonu
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Seyrek: Renal toksisite (<1,000 mg/m ² kümülatif dozlar için)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Seyrek: Jinekomasti Bilinmiyor: İnfertilite, teratojenite

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 tesirler de görülebilir:

Karaciğer nekrozu, interstisyel pnömonit, ensefalomiyelit.

Özel bir antidot bulunmamaktadır. Kemik iliğini koruyan etkili maddeler bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antineoplastik ilaç, alkilleyici ajan, nitrozüre
ATC Kodu: L01AD01

BiCNU'nun DNA ve RNA'yı alkillemesinin yanı sıra, proteinlerdeki amino asitlerin karbamoilasyonu ile birçok enzimi inhibe ettiği gösterilmiştir. BiCNU'nun 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 BiCNU hızla parçalanır ve 15 dakika sonra ölçülür düzeyde bozunmamış ilaç bulunmaz. Lipitte çözünürlüğünün iyi olması ve fizyolojik pH'da iyonize olmaması nedeniyle, BiCNU kan-beyin bariyerinden iyi geçer.

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.

Yüksek lipid çözünürlüğü ve göreceli iyonizasyon eksikliği nedeniyle fizyolojik bir pH'ta, BiCNU kan-beyin bariyerini geçmektedir. BOS içerisinde radyoaktivite seviyeleri plazmada

eşzamanlı ölçülenlerin en az %50'sinin üzerindedir.

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 fertilitasını etkilemiştir. Tümör sıklığı dikkate alındığında dikkate değer bir artış göstermesi nedeniyle sıçanlarda ve farelerde yapılan çalışmalarda klinikte kullanılan dozlarla uyumlu dozlarda BiCNU'nun karsinojenik olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz Alkol (etanol).

6.2 Geçimsizlikler

Kaplarla Geçimlilik/Geçimsizlik

İntravenöz çözeltisi polivinil klorür kap içinde stabil değildir. Karmustin çözeltisi sadece cam şişelerden ya da propilen 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 seyreltilerek hazırlandıktan sonra, BiCNU cam flakon içinde buzdolabında (2°C-8°C) 24 saat saklanabilir.

Hazırlanmış çözelti 500 mL %0,9 NaCl ya da %5 dekstroz çözeltisinde seyreltikten sonra ışıktan korunmalı ve oda sıcaklığında 8 saat içinde kullanılmalıdır. Bu çözeltilerde seyreltilmiş ürün buzdolabında (2°C-8°C) 24 saat saklanabilir ve oda sıcaklığında, ışıktan korunarak ilave bir 6 saat boyunca stabildir.

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 uyararak 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 32,0°C)'dir.

Flakonun altında bir yağlı film görüntüsünün belirmesi bozunmanın bir göstergesidir. Bu ilaç daha fazla kullanılmamalıdır. Ürünün yeterince soğuduğu gerçeğinden emin olmadığımızda 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 gözükecektir.

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 6,0'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. Kısa aralıklarla BiCNU enjeksiyonu, 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 30,5-32,0°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. İlacı 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 yakarak 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.

Kullanılmayan ürün veya atık materyal biyozararlı atıklar için yerel gereklilikler doğrultusunda imha edilmelidir.

ÖNEMLİ NOT: Liyofilize doz formülasyonu koruyucu içermez ve çoklu doz flakonunu olarak

tasarlanmamıştır. Hazırlama ve daha fazla seyreltme aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Konsina İlaç San. ve Dış Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad. No:191
Apa Giz Plaza Kat: 10 34330
Levent, Şişli/İstanbul
Tel: 0212 354 91 00
Faks: 0212 354 91 01

8. RUHSAT NUMARASI

2016/176

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.03.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ