

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carmustine Obvius 100 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di carmustina.

Dopo la ricostituzione e diluizione (vedere paragrafo 6.6), 1 ml di soluzione contiene 3,3 mg di carmustina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni fiala di solvente contiene 3 ml di etanolo anidro (che corrisponde a 2,37 g).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere: polvere bianca o quasi bianca o liofilizzato.

Solvente: liquido trasparente incolore.

Il pH e l'osmolarità delle soluzioni per infusione pronte all'uso sono:

pH da 4,0 a 5,0 e 385-397mOsm/l (se diluite in soluzione di glucosio per infusione 50 mg/ml [5 %]) e

pH da 4,0 a 6,8 e 370-378mOsm/l (se diluite in soluzione di cloruro di sodio per iniezione 9 mg/ml [0,9 %]).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carmustina è efficace nei seguenti neoplasmi maligni come agente singolo o in associazione ad altri agenti antineoplastici e/o altre misure terapeutiche (radioterapia, chirurgia):

- tumori cerebrali (glioblastoma, gliomi del tronco cerebrale, medulloblastoma, astrocitoma ed ependimoma), tumori cerebrali metastatici;
- terapia secondaria nei linfomi non Hodgkin e malattia di Hodgkin;
- Tumori del tratto gastrointestinale,
- Melanoma maligno in combinazione con altri farmaci antineoplastici
- come trattamento di condizionamento precedente a trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche autologhe (HPTC) in patologie ematologiche maligne (malattia di Hodgkin / linfoma non Hodgkin).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Carmustine Obvius deve essere somministrato solo da specialisti con esperienza nel campo della chemioterapia e sotto appropriata supervisione medica.

Posologia

Dosi iniziali

La dose consigliata di Carmustine Obvius come unico agente in pazienti mai trattati in precedenza è di 150-200 mg/m² per via endovenosa ogni sei settimane. Tale dose deve essere assunta in un'unica somministrazione o suddivisa in infusioni giornaliere di 75-100 mg/m² in due giorni consecutivi.

Quando Carmustine Obvius è utilizzato in associazione con altri medicinali mielosoppressivi o in pazienti con deplezione della riserva midollare, le dosi devono essere adeguate al profilo ematologico del paziente come mostrato di seguito.

Monitoraggio e dosi successive

Non si deve somministrare un nuovo ciclo di Carmustine Obvius fino a quando gli elementi del sangue circolante non siano tornati a livelli accettabili (piastrine al di sopra di 100.000/mm³, leucociti al di sopra di 4.000/mm³), il che di solito avviene nell'arco di sei settimane. I valori ematici devono essere monitorati frequentemente e non devono essere somministrati cicli ripetuti prima di sei settimane a causa della tossicità ematologica tardiva.

Le dosi successive a quella iniziale devono essere adeguate in base alla risposta ematologica del paziente alla dose precedente, sia in monoterapia sia in terapia di associazione con altri medicinali mielosoppressivi. La tabella in basso è riportata come guida per l'aggiustamento posologico.

Tabella 1

<i>Nadir dopo la dose precedente</i>		<i>Percentuale della dose precedente da somministrare</i>
<i>Leucociti/mm³</i>	<i>Piastrine/mm³</i>	
>4.000	>100.000	100%
3.000 - 3.999	75.000 - 99.999	100%
2.000 - 2.999	25.000 - 74.999	70%
<2.000	<25.000	50%

Nei casi in cui il nadir dopo la dose iniziale non rientri nella stessa riga per leucociti e piastrine (ad es. leucociti >4.000 e piastrine <25.000), deve essere usato il valore con la percentuale più bassa della dose precedente (ad es. con piastrine <25.000 deve essere somministrato al massimo il 50 % della dose precedente).

Non ci sono limiti per il periodo di applicazione della terapia con carmustina. Nel caso in cui il tumore rimanga incurabile o compaiano reazioni avverse gravi o intollerabili, la terapia con carmustina deve essere interrotta.

Trattamento di condizionamento precedente a HPTC

La carmustina viene somministrata per via endovenosa in combinazione con altri agenti chemioterapici in pazienti con patologie ematologiche maligne precedentemente a HPCT a un dosaggio di 300 - 600 mg/m².

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Carmustina è controindicata nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

In generale, la scelta della dose per un paziente anziano deve essere prudente, solitamente partendo dal basso dell'intervallo, considerata la maggiore frequenza nella diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e prendendo in considerazione eventuali malattie concomitanti o terapie con altri medicinali. Poiché nei pazienti anziani è maggiore la probabilità di una funzionalità renale ridotta, occorre fare attenzione nella scelta della dose e monitorare la velocità di filtrazione glomerulare, abbassando la dose di conseguenza.

Compromissione renale

Per pazienti con danno renale la dose di Carmustine Obvius deve essere diminuita se vi è una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare.

Modo di somministrazione

Carmustine Obvius è per uso endovenoso dopo ricostituzione e ulteriore diluizione.

Nella ricostituzione della polvere con il solvente fornito deve essere preparata una soluzione madre aggiungendo altri 27 ml di acqua per iniezione. Con la ricostituzione e la diluizione, secondo le istruzioni fornite, si ottiene una soluzione madre trasparente, da incolore a giallo chiaro, che deve essere ulteriormente diluita con 500 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per iniezione o di soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) per iniezione.

La soluzione ottenuta pronta per l'infusione deve quindi essere somministrata immediatamente tramite flebo per via endovenosa per un periodo di una o due ore al riparo dalla luce. L'infusione deve avere una durata non inferiore a un'ora altrimenti provoca bruciore e dolore nell'area di iniezione. Il sito di iniezione deve essere monitorato durante la somministrazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre nitrosuree o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave depressione midollare.

Grave danno renale (in stadio terminale).

Bambini e adolescenti

Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È stata riferita tossicità polmonare caratterizzata da infiltrati polmonari e/o fibrosi con una frequenza fino al 30 %, che può verificarsi nei tre anni successivi alla terapia e sembra essere dose-correlata con dosi cumulative di 1.200-1.500 mg/m² in quanto associata ad aumentata probabilità di fibrosi polmonare. Tra i fattori di rischio rientrano il fumo, la presenza di un'affezione respiratoria, anomalie radiografiche preesistenti, irradiazione toracica sequenziale o concomitante e associazione con altri agenti che causano danno polmonare. Durante il trattamento devono essere eseguiti studi di funzionalità polmonare al basale e radiografie al torace, oltre a frequenti test di funzionalità polmonare. I pazienti con un basale inferiore al 70 % della capacità vitale forzata (FVC) o alla capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) previste sono particolarmente a rischio.

È stato riferito un aumento del rischio di tossicità polmonare durante il trattamento in regime di condizionamento e HTCP per le donne. Finora tale aumento del rischio è descritto per il trattamento in sé, comprendente regimi di condizionamento senza carmustina (ad es. TBI o Busulfan seguito da ciclofosfamide) o con carmustina (BEAM: carmustina, etoposide, citarabina e Melfalan o CBV: ciclofosfamide, carmustina e etoposide).

È stato dimostrato che una terapia ad alto dosaggio con carmustina (in particolare a 600 mg/m²) precedente a trapianto di cellule staminali ematopoietiche aumenta il rischio e la gravità di incidenza di possibili tossicità polmonari; di conseguenza l'uso di carmustina deve essere pertanto soppesato in relazione ai rischi.

In caso di terapia ad alto dosaggio con carmustina, il rischio e la gravità di possibili infezioni, tossicità a livello cardiaco, epatico, gastrointestinale e renale, malattie del sistema nervoso e anomalie elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesemia e ipofosfatemia) aumenta.

I pazienti con comorbidità e stato della malattia in peggioramento rischiano maggiormente di sviluppare effetti avversi. Ciò deve essere tenuto in considerazione specialmente nei pazienti più anziani.

Occorre inoltre controllare la funzionalità epatica e renale prima del trattamento e monitorarla regolarmente durante la terapia (vedere paragrafo 4.8).

Può insorgere inoltre enterocolite neutropenica quale evento avverso legato alla terapia in seguito a un trattamento con agenti chemioterapici.

Carmustina è cancerogena nei ratti e nei topi a dosi inferiori alla dose umana raccomandata in base alla superficie corporea (vedere paragrafo 5.3).

La tossicità midollare è una reazione avversa tossica comune e grave di carmustina. È necessario eseguire frequenti esami emocromocitometrici completi per almeno sei settimane dopo una dose. In caso di diminuzione del numero di piastrine circolanti, di leucociti o di eritrociti a seguito di precedenti chemioterapie o per altre cause, la dose deve essere adeguata (vedere a tal proposito la tabella 1, paragrafo 4.2). La funzionalità epatica, renale e polmonare deve essere controllata e monitorata regolarmente durante la terapia (vedere paragrafo 4.8). Dosi ripetute di Carmustine Obvius non devono essere somministrate con frequenza più ravvicinata di sei settimane. La tossicità midollare di carmustina è cumulativa; pertanto si deve considerare un adeguamento del dosaggio sulla base delle conte ematiche al nadir delle dosi precedenti (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione diretta di carmustina nell'arteria carotide è considerata sperimentale ed è stata associata a tossicità oculare.

Un dosaggio di 600 mg/mg² di questo medicinale somministrato a un adulto di 70 kg comporterebbe un'esposizione a 370 mg/kg di etanolo con conseguente aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 61,7 mg/100 ml. A confronto, un adulto che beve un bicchiere di vino o 500 ml di birra svilupperà con tutta probabilità un tasso alcolemico (BAT) pari a 50 mg/100 ml. Pertanto la co-somministrazione con medicinali contenenti ad esempio glicole propilenico o etanolo può causare un accumulo di etanolo e produrre effetti avversi. Poiché questo medicinale viene somministrato lentamente nell'arco di 6 ore, gli effetti dell'alcol potrebbero ridursi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Fenitoina e desametasone

In associazione a medicinali chemioterapici deve essere prevista una ridotta attività dei medicinali antiepilettici.

Cimetidina

L'uso concomitante di cimetidina provoca un effetto tossico aumentato, ritardato, grave e sospetto di carmustina (dovuto all'inibizione del metabolismo di carmustina).

Digossina

L'uso concomitante con digossina porta a un effetto ridotto, ritardato, moderato, sospetto di digossina (a causa del ridotto assorbimento della digossina).

Melfalan

L'uso concomitante con melfalan comporta un aumento del rischio di tossicità polmonare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione per gli uomini e le donne

Le donne devono usare un metodo contraccettivo efficace per evitare gravidanze durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo.

Ai pazienti di sesso maschile occorre suggerire l'uso di adeguate misure contraccettive durante il trattamento con carmustina e per almeno sei mesi dopo.

Gravidanza

Carmustina non deve essere di norma somministrata a pazienti in stato di gravidanza. Non è stato stabilito se l'uso durante la gravidanza sia sicuro. Pertanto i benefici devono essere attentamente soppesati rispetto al rischio di tossicità. Carmustina è embriotossica nei ratti e nei conigli e teratogena nei ratti quando somministrata in dosi equivalenti alla dose umana (vedere paragrafo 5.3). Se Carmustine Obvius è utilizzato in gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza mentre lo assume, quest'ultima deve essere informata riguardo al potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se carmustina/i metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Carmustine Obvius è controindicato durante l'allattamento e fino a sette giorni dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Carmustina può compromettere la fertilità maschile. Informare i pazienti di sesso maschile del potenziale rischio di infertilità e consigliare loro di ottenere una consulenza in materia di pianificazione familiare/della fertilità prima della terapia con carmustina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Carmustine Obvius non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, va considerata la possibilità che la quantità di alcol presente in questi prodotti farmaceutici possa compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La tabella mostra le reazioni avverse che sono state riferite durante il trattamento con questo medicinale, ma che potrebbero non avere necessariamente una relazione causale con lo stesso. Poiché gli studi clinici sono condotti in condizioni molto specifiche, i tassi di incidenza delle reazioni avverse osservate potrebbero non corrispondere ai tassi registrati nella prassi clinica. Le reazioni avverse sono generalmente incluse nella monografia del prodotto o negli studi clinici se sono state segnalate da più dell'1 % dei pazienti e/o se sono risultate di importanza clinica. Quando sono disponibili studi controllati con placebo, le reazioni avverse sono incluse se l'incidenza è ≥ 5 % nel gruppo di trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 di seguito sono riportate le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); molto raro ($\geq 1/100\ 000$, $< 1/10\ 000$) e

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo	Frequenza	Reazioni avverse
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Leucemia acuta, displasia del midollo osseo (dopo un uso prolungato)
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Molto comune	Mielosoppressione
	Comune	Anemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Atassia, capogiro, cefalea
	Comune	Encefalopatia (terapia ad alto dosaggio e dose-limitante)
	Non nota	Dolore muscolare, stato epilettico, crisi convulsiva, crisi convulsiva da grande male
Patologie dell'occhio	Molto comune	Tossicità oculare, arrossamento congiuntivale transitorio e visione annebbiata dovuta a emorragie della retina
Patologie cardiache	Molto comune	Ipotensione, causata dall'alcol contenuto nel solvente (terapia ad alto dosaggio)
	Non nota	Tachicardia
Patologie vascolari	Molto comune	Flebite
	Raro	Malattia veno-occlusiva (terapia ad alto dosaggio)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tossicità polmonare, fibrosi interstiziale (con terapia prolungata e dose cumulativa)* Polmonite
	Raro	Fibrosi interstiziale (con dosi inferiori)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Potenziale emetogeno Nausea e vomito (gravi)
	Comune	Anoressia, stipsi, diarrea, stomatite

Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, reversibile, ritardata fino a 60 giorni dopo la somministrazione (in terapia ad alto dosaggio e dose-limitante), manifestata da: <ul style="list-style-type: none"> - bilirubina, aumento reversibile - fosfatasi alcalina, aumento reversibile - SGOT, aumento reversibile
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	La dermatite con uso topico migliora con una concentrazione ridotta del composto; iperpigmentazione, transitoria, con contatto accidentale con la cute
	Comune	Alopecia, rossore (a causa del contenuto di alcol nel solvente; maggiore con intervalli di somministrazione <1-2 h), reazione nel sito d'iniezione.
	Non nota	Pericolo di stravasamento: vescicante
Patologie renali e urinarie	Raro	Tossicità renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Ginecomastia
	Non nota	Infertilità, teratogenesi
Patologie metaboliche e della nutrizione	Non nota	Anomalie elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesemia e ipofosfatemia)

*È stato riferito un aumento del rischio di tossicità polmonare durante il trattamento in regime di condizionamento e HTCP per le donne. Finora tale aumento del rischio è descritto per il trattamento in sé, comprendente regimi di condizionamento senza carmustina (ad es. TBI o Busulfan seguito da ciclofosfamide) o con carmustina (BEAM: carmustina, etoposide, citarabina e Melfalan o CBV: ciclofosfamide, carmustina e etoposide).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Mielosoppressione

La mielosoppressione è molto comune e inizia 7-14 giorni dopo la somministrazione con recupero 42-56 giorni dopo la somministrazione. La mielosoppressione è correlata alla dose e alla dose cumulativa e spesso bifasica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Fibrosi polmonare (con esito fatale), infiltrazione polmonare

La tossicità polmonare è stata osservata in una quota di pazienti fino al 30 %. Nei casi in cui la tossicità polmonare è iniziata precocemente (nei tre anni successivi al trattamento), sono stati riscontrati casi di infiltrati polmonari e/o fibrosi polmonare, alcuni dei quali fatali. I pazienti erano di età compresa tra i 22 mesi e i 72 anni. Tra i fattori di rischio rientrano il fumo, la presenza di malattie respiratorie, anomalie radiografiche esistenti, irradiazione sequenziale o concomitante del torace e associazione con altri principi attivi che possono causare danni ai polmoni. L'incidenza delle reazioni avverse è probabilmente correlata alla dose; dosi cumulative di 1200-1500 mg/m² sono state associate a un aumento della probabilità di fibrosi polmonare. Durante il trattamento devono essere eseguiti regolarmente esami della funzionalità

polmonare (FVC, DLCO). I pazienti che in tali test mostrano un basale <70 % della capacità vitale forzata o della capacità di diffusione del monossido di carbonio previste sono particolarmente a rischio.

Nei pazienti ai quali è stata somministrata carmustina nell'infanzia o nell'adolescenza sono stati descritti casi di fibrosi polmonare estremamente ritardata (fino a 17 anni dopo il trattamento).

L'osservazione di follow-up a lungo termine di 17 pazienti sopravvissuti a tumori cerebrali infantili ha evidenziato che otto sono deceduti per fibrosi polmonare. Due di questi otto decessi si sono verificati nei primi tre anni di trattamento e sei tra otto e 13 anni dopo il trattamento. L'età mediana dei pazienti deceduti durante il trattamento era di 2,5 anni (1-12 anni), l'età mediana dei sopravvissuti a lungo termine in trattamento era di 10 anni (5-16 anni). Tutti i pazienti di età inferiore ai 5 anni al momento del trattamento sono deceduti per fibrosi polmonare; né la dose di carmustina né una dose aggiuntiva di vincristina o radiazioni spinali hanno avuto alcuna influenza sul decesso.

A tutti i rimanenti sopravvissuti disponibili per il follow-up è stata diagnosticata fibrosi polmonare. L'uso di carmustina in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La tossicità polmonare si è manifestata anche nella fase post-immissione in commercio sotto forma di polmonite e malattia polmonare interstiziale. Si osserva polmonite per dosi > 450 mg/m² e malattia polmonare interstiziale con terapia prolungata e dose cumulativa > 1.400 mg/m².

Potenziale emetogeno

Il potenziale emetogeno è elevato con dosi > 250 mg/m² e da alto a moderato con dosi ≤ 250 mg/m². Nausea e vomito sono gravi 3 iniziano nell'arco di 2-4 ore dalla somministrazione e si protraggono per 4-6 ore.

Tossicità renale

La tossicità renale è rara, ma si verifica per dosi cumulative < 1.000 mg/m².

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Il principale sintomo di intossicazione è la mielosoppressione. Possono inoltre verificarsi le seguenti reazioni avverse gravi: necrosi del fegato, polmonite interstiziale, encefalomielite. Non è disponibile un antidoto specializzato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: agenti antineoplastici, agenti alchilanti, nitrosouree. Codice ATC: L01AD01

Meccanismo d'azione

Carmustina è un agente antineoplastico non ciclo cellulare specifico di tipo nitrosourea, che esercita un'azione citotossica sui tumori attraverso diversi meccanismi. Come agente alchilante,

provoca una reazione di alchilazione in centri reattivi su nucleoproteine, interferendo così con la sintesi del DNA e dell'RNA e con la riparazione del DNA. Può formare legami crociati tra due filamenti complementari del DNA (interstrand crosslink), impedendone la replicazione e la trascrizione. Inoltre, carmustina è nota per i residui di lisina carbamidata sulle proteine, che causano l'inattivazione irreversibile degli enzimi compreso il glutatione reduttasi. L'attività carbamoilante di carmustina è generalmente considerata meno significativa dell'attività alchilante nella sua azione sui tumori, ma la carbamoilazione può servire a inibire la riparazione del DNA.

Effetti farmacodinamici

Le attività antineoplastica e tossica di carmustina possono essere dovute ai suoi metaboliti. Carmustina e le nitrosouree associate sono instabili in soluzione acquosa e si trasformano spontaneamente in intermedi reattivi caratterizzati da attività alchilante e carbamoilante. Si ritiene che gli intermedi alchilanti siano responsabili dell'effetto antitumorale di carmustina. Tuttavia, esistono pareri contrastanti sul ruolo degli intermedi carbamoilanti come mediatori degli effetti biologici delle nitrosouree. Da un lato, è stato segnalato che l'attività carbamoilante contribuisce alle proprietà citotossiche dei relativi farmaci originari inibendo gli enzimi di riparazione del DNA. Dall'altro, si è ipotizzato che le specie carbamoilanti possano mediare alcuni degli effetti tossici di carmustina

Carmustina attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica a causa della sua natura lipofila.

Popolazione pediatrica

Carmustina Obvius non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti a causa dell'alto rischio di tossicità polmonare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Carmustina somministrata per via endovenosa si deteriora rapidamente: trascorsi 15 minuti non si rileva alcuna sostanza intatta. Grazie alla buona liposolubilità e alla mancanza di ionizzazione al pH fisiologico, carmustina transita con facilità attraverso la barriera ematoencefalica. I livelli di radioattività nel liquido cerebrospinale sono più alti di almeno il 50 % rispetto a quelli rilevati simultaneamente nel plasma. La cinetica di carmustina negli esseri umani è caratterizzata da un modello a due camere. Al termine di un'infusione per via endovenosa della durata di un'ora, il livello di carmustina-plasma scende in modo bifasico. L'emivita α è 1-4 minuti e l'emivita β è 18-69 minuti.

Biotrasformazione

Si suppone che i metaboliti di carmustina provochino le sue attività antineoplastica e tossica.

Eliminazione

Circa il 60-70 % di una dose totale viene escreta nell'urina nell'arco di 96 ore e circa il 10 % sotto forma di anidride carbonica tramite la respirazione. Non è noto cosa succeda alla parte restante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carmustina è embriotossica e teratogena nei ratti ed embriotossica nei conigli a dosi equivalenti a quella utilizzata negli esseri umani. Carmustina ha influito sulla fertilità dei ratti di sesso maschile a dosi maggiori di quella utilizzata negli esseri umani. Carmustina, utilizzata a dosi pertinenti dal punto di vista clinico, è cancerogena nei ratti e nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Nessun eccipiente.

Solvente

Etanolo anidro.

6.2 Incompatibilità

La soluzione endovenosa è instabile in contenitori in cloruro di polivinile. Tutti gli elementi in plastica che entrano in contatto con la soluzione di carmustina per infusione (ad es. set di infusione, ecc.) devono essere in materiale plastico di polietilene privo di PVC; in caso contrario utilizzare vetro.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni.

Dopo la ricostituzione e diluizione

La soluzione deve essere somministrata entro 3 ore dalla ricostituzione e diluizione. La soluzione deve essere tenuta al riparo dalla luce fino a somministrazione ultimata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C)

Conservare il flaconcino e la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e l'ulteriore diluizione de medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere

Flaconcino in vetro marrone idrolitico di tipo I (50 ml) con tappo in gomma bromobutilica grigio chiaro di 20 mm e sigillato con capsula rimovibile in alluminio rosso scuro.

Solvente

Fiala in vetro trasparente tipo I (5 ml).

Una confezione contiene un flaconcino con 100 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione e una fiala con 3 ml di solvente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere di carmustina per concentrato per soluzione per infusione non contiene conservanti e non è multidose. La ricostituzione e ulteriori diluizioni devono essere eseguite in condizioni asettiche.

Il prodotto liofilizzato non contiene conservanti ed è monouso. Il prodotto liofilizzato può avere l'aspetto di una polvere fine; tuttavia, in seguito alla manipolazione, potrebbe assumere un aspetto più pesante e grumoso rispetto a un prodotto liofilizzato in polvere a causa

dell'instabilità meccanica della massa liofilizzata. La presenza di una pellicola oleosa può indicare lo scioglimento del medicinale. In tali casi l'uso non è accettato a causa del rischio di escursioni termiche superiori ai 30°C. Il medicinale non deve essere più utilizzato. Se non si è sicuri dell'adeguato raffreddamento del prodotto, si deve controllare ciascun flaconcino della confezione. Per effettuare tale verifica, esporre il flaconcino a luce intensa.

Ricostituzione e diluizione della polvere per concentrato per soluzione per infusione

Sciogliere carmustina (100 mg di polvere) con 3 ml del solvente di etanolo sterile refrigerato fornito nel confezionamento primario (flaconcino in vetro marrone). Carmustina deve sciogliersi completamente nell'etanolo prima che si aggiunga l'acqua sterile per iniezioni. Successivamente aggiungere in condizioni asettiche 27 ml di acqua sterile per iniezione alla soluzione alcolica. La soluzione madre 30 ml deve essere miscelata accuratamente. La ricostituzione, come da indicazioni, dà come risultato una soluzione madre trasparente, da incolore a giallo chiaro.

La soluzione madre 30 ml va diluita immediatamente aggiungendola a 500 ml di glucosio 5 % o a 500 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per iniezione in contenitori di vetro. La soluzione diluita 530 ml (ossia la soluzione pronta all'uso) deve essere miscelata per almeno 10 secondi prima della somministrazione. La soluzione pronta all'uso deve essere somministrata nell'arco di 1-2 ore e la somministrazione deve essere ultimata entro 3 ore dalla ricostituzione del prodotto.

Per la somministrazione dell'infusione deve essere usato un set di infusione in PE privo di PVC. Durante la somministrazione del medicinale, utilizzare un contenitore in vetro adeguato. Inoltre, la soluzione pronta all'uso deve essere tenuta al riparo dalla luce (ad es. avvolgendo il contenitore della soluzione pronta all'uso in foglio di alluminio) e preferibilmente a una temperatura al di sotto di 20-22°C in quanto carmustina si deteriora più velocemente a temperature più alte.

L'infusione di Carmustine Obvius in meno di un'ora può provocare dolore intenso e bruciore nel sito dell'iniezione (vedere paragrafo 4.2).

Devono essere rispettate le linee guida per la manipolazione e lo smaltimento sicuro degli agenti antineoplastici.

Tutti i medicinali inutilizzati e i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1278/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19.07.2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2022

Informazioni dettagliate su questo prodotto farmaceutico sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>