

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Carmustine Obvius 100 mg trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg carmustine.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6), mL wiehed ta' soluzzjoni fih 3.3 mg carmustine.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull ampolla ta' solvent fiha 3 ml ta' ethanol anhydrous (li huwa ekwivalenti għal 2.37 g).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab: abjad sa kważi abjad jew *lyophilisate*.

Solvent: likwidu ċar bla kulur.

Il-pH u l-*osmolarity* ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni lesti għall-użu huma:

pH 4.0 sa 5.0 u 385-397mOsm/l (jekk jiġu dilwiti f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/ml [5 %] ta' *glucose*), u

pH 4.0 sa 6.8 u 370-378mOsm/l (jekk jiġu dilwiti f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml [0.9 %] ta' *sodium chloride*).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Carmustine huwa effettiv fin-neoplażmi malinni li ġejjin bħala aġent waħdieni jew f'kombinazzjoni ma' aġenti antineoplastiċi oħra u/jew miżuri terapewtiċi oħra (radjoterapija, kirurġija):

- Tumuri fil-moħħ (glioblastoma, *Brain-stem gliomas*, medulloblastoma, astrocytoma and ependymoma), metastasi tal-moħħ
- Terapija sekondarja fil-limfoma mhux ta' Hodgkin u fil-marda ta' Hodgkin
- Tumuri tal-passaġġ gastro-intestinali,
- Melanoma malinna flimkien ma' medicini antineoplastiċi oħra
- Bħala trattament tal-ikkundizzjonar qabel it-trapjant taċ-ċelluli proġenituri ematopojetici awtologi (HPCT, *haematopoietic progenitor cell transplantation*) f' mard ematologiku b'tumuri malinni (il-marda ta' Hodgkin / limfoma mhux ta' Hodgkin).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Carmustine Obvius għandu jingħata biss minn speċjalisti esperjenzati fil-qasam tal-kimoterapija u taħt superviżjoni medika xierqa

Požoloġija

Doži inizjali

Id-doża rakkomandata ta' Carmustine Obvius bhala aġent uniku f'pazjenti li ma kinux trattati qabel hija ta' bejn 150 u 200 mg/m² mogħtija ġol-vina kull sitt ġimghat. Din tista' tingħata bhala doża waħda jew tinqasam f'infużjonijiet kuljum bħal pereżempju 75 sa 100 mg/m² mogħtijin fuq jumejn suċċessivi.

Meta Carmustine Obvius jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali majelosuppressivi oħra jew f'pazjenti li jkollhom riżerva dgħajfa ta' mudullun, id-doži għandhom jiġu aġġustati skont il-profil ematoloġiku tal-pazjent kif muri hawn taħt.

Monitoraġġ u doži sussegwenti

Kors ripetut ta' Carmustine Obvius ma għandux jingħata qabel ma l-elementi li jiċċirkolaw fid-demem jirritornaw għal livelli aċċettabbli (pjastrini 'l fuq minn 100,000/mm³, lewkoċiti 'l fuq minn 4,000/mm³), u dan ikun ġeneralment fi żmien sitt ġimghat. L-għadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat ta' spiss u ma għandhomx jingħataw korsijiet ripetuti qabel sitt ġimghat minħabba tossiċità ematoloġika mdewma.

Id-doži sussegwenti għad-doża inizjali għandhom jiġu aġġustati skont ir-rispons ematoloġiku tal-pazjent għad-doża preċedenti, kemm fil-monoterapija kif ukoll f'terapija kkumbinata ma' prodotti mediċinali majelosuppressivi oħrajn. L-iskeda li ġejja hija rakkomandata bhala gwida għall-aġġustament tad-dożaġġ:

Tabella 1.

<i>In-nadir wara d-doża ta' qabel</i>		<i>Perċentwal mid-doża ta' qabel li għandha tingħata</i>
<i>Lewkoċiti/mm³</i>	<i>Pjastrini/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%

F'każijiet fejn in-nadir wara d-doża inizjali ma jaqax fl-istess ringiela għal-lewkoċiti u l-pjastrini (pereżempju, lewkoċiti >4,000 u pjastrini <25,000) għandu jintuża l-valur li jingħata l-aktar perċentwal baxx mid-doża ta' qabel (pereżempju, pjastrini <25,000 mela għandu jingħata massimu ta' 50 % mid-doża ta' qabel).

Ma jeżistux limiti għall-perjodu ta' applikazzjoni tat-terapija b'carmustine. F'każ li t-tumur jibqqa' ma jitfejjaqx jew li jirriżultaw xi reazzjonijiet avversi serji jew intollerabbli, it-terapija b'carmustine għandha titwaqqaf.

Trattament tal-ikkundizzjonar qabel l-HPCT

Carmustine jingħata flimkien ma' aġenti kimoterapewtiċi oħrajn f'pazjenti b'mard ematoloġiku b'tumuri malinni qabel l-HPCT f'doża ta' 300 - 600 mg/m² ġol-vini.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Carmustine huwa kontraindikata fit-tfal u fl-adoloxxenti taħt it-18-il sena (ara sezzjoni 4.3)

Pazjenti anzjani

B'mod ġenerali, l-għażla tad-doża għal pazjent anzjan għandha tkun waħda kawta, li ġeneralment tibda mil-livell il-baxx tal-firxa tad-dożaġġ, li tirrifletti l-frekwenza oghla ta' funzjoni epatika, tal-kliewi jew kardijaka mnaqqsqa, u tikkunsidra mard ieħor fl-istess hin jew terapija bi prodotti mediċinali oħrajn. Minħabba li huwa aktar probabbli li l-pazjenti anzjani

jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, l-għażla tad-doża għandha tittiehed b' mod kawt u r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari għandha tiġi mmonitorjata u d-doża mnaqqsa skontha.

Indeboliment tal-kliewi

Għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, id-doża ta' Carmustine Obvius għandha titnaqqas jekk ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari hija mnaqqsa.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Carmustine Obvius huwa għal użu għal għol-vini wara li jsiru rikostituzzjoni u aktar dilwizzjoni.

Billi t-trab jiġi rikostitwit mas-solvent provdut, għandha tiġi ppreparata soluzzjoni billi jiżdied 27 ml iehor ta' ilma għall-injezzjonijiet. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, kif inhuma rakkomandati, jirriżultaw f' soluzzjoni ewlenija (*stock solution*) ċara li tista' tkun bla kulur sa isfar ċar u li għandha tkompli tiġi dilwita b' 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) ta' *sodium chloride* jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/ml (5 %) ta' *glucose*.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni lesta għall-użu li tirriżulta għandha mbagħad tingħata immedjatament permezz ta' dripp għal għol-vini fuq perjodu ta' bejn siegħa u sagħtejn protetta mid-dawl. It-tul tal-infużjoni ma għandux ikun ta' anqas minn siegħa, inkella din twassal għal hruq u wġiġh fil-parti injettata. Il-parti injettata għandha tiġi mmonitorjata waqt l-għoti.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal nitrosoureas oħrajn jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Nuqqas sever ta' mudullun.

Indeboliment tal-kliewi sever (l-aħħar stadju).

Tfal u adolexxenti

Treddiġh.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tossicità pulmonari kkaratterizzata minn infiltrati pulmonari u/jew fibrozi giet irrappurtata li sseħħ fi frekwenza li tlaħħaq sat-30 %. Din tista' tiġi fi żmien tliet snin minn meta tittiehed it-terapija u jidher li hija relatata mad-doża, b' dozi kumulattivi ta' 1,200-1,500 mg/m² jiġu assoċjati ma' probabbiltà miżjuda ta' fibrozi fil-pulmun. Il-fatturi ta' riskju jinkludu t-tipjip, il-preżenza ta' kondizzjoni respiratorja, anormalitajiet radjografici li jkunu jeżistu minn qabel, irradjazzjoni toraċika sekwenzjali jew fl-istess ħin u assoċjazzjoni ma' aġenti oħrajn li jikkawżaw ħsara fil-pulmun. Studji dwar il-funzjoni pulmonari tal-linja bażi u X-ray tas-sider għandhom isiru flimkien ma' testijiet frekwenti tal-funzjoni pulmonari waqt it-trattament. Pazjenti b' linja bażi ta' inqas minn 70 % tal-kapaċità vitali forzata (*forced vital capacity* - FVC) imbassra jew tal-kapaċità ta' diffużjoni tal-monossidu tal-karbonju (*carbon monoxide diffusing capacity* - DLCO) huma f' riskju partikolari.

Ġie rrapportat riskju akbar ta' tossicitajiet pulmonari b' trattament li jinkludi korsijiet tal-ikkundizzjonar u HPCT fin-nisa. S'issa, dan ir-riskju miżjud ġie deskritt għat-trattament innifsu li jinkludi korsijiet tal-ikkundizzjonar mingħajr carmustine (eż. TBI jew busulfan-cyclophosphamide) jew b' carmustine (BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine u melphalan jew CBV: cyclophosphamide, carmustine u etoposide).

Intwera li terapija b' doża għolja ta' carmustine (speċjalment b' 600 mg/m²) qabel trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici żżid ir-riskju tal-inċidenza u tas-severità ta' tossicitajiet pulmonari. Għalhekk, f' pazjenti b' riskji għal tossicitajiet pulmonari oħra, l-użu ta' carmustine jeħtieġ li jintiżen kontra r-riskji.

B'terapija b'doża għolja ta' carmustine, ir-riskju u s-severità ta' infezzjonijiet, ta' tossiċità kardijaka, epatika, gastro-intestinali, u renali, ta' mard tas-sistema nervuża u anormalitajiet tal-elettroliti (ipokalemija, ipomanjesemija u ipofosfatemija) jogħlew.

Pazjenti b'komorbiditajiet u li jkollhom marda fi stat aġar, jinsabu f'riskju oġhla li jkollhom avvenimenti avversi. Dan għandu jitqies speċjalment f'pazjenti anzjani.

Il-funzjoni epatika u tal-kliewi għandha tiġi ċċekkjata wkoll qabel it-trattament u għandha tiġi mmonitorjata regolarment waqt it-terapija (ara s-sezzjoni 4.8).

Tista' ssehh interkolite newtrogenika bħala avveniment avvers marbut mat-terapija minhabba t-trattament b'aġenti kimoterapewtiċi.

Carmustine huwa karċinogeniku fil-firien u l-ġrieden f'doži inqas mid-doża rakkomandata għall-bniedem abbażi tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem (ara sezzjoni 5.3).

It-tossiċità tal-mudullun hija reazzjoni avversa tossika komuni u severa għal carmustine. Għadd tad-demmm komplut għandu jiġi mmonitorjat frekwentement għal tal-inqas sitt ġimgħat wara doża. F'każ ta' għadd imnaqqas ta' pjastrini, lewkoċiti jew eritroċiti fiċ-ċirkolazzjoni minhabba kimoterapija preċedenti jew kawża oħra, id-doża għandha tiġi aġġustata, ara t-Tabella 1, sezzjoni 4.2. Il-funzjoni tal-fwied, tal-kliewi u tal-pulmun għandha tiġi ċċekkjata u mmonitorjata b'mod regolari waqt it-terapija (ara s-sezzjoni 4.8). Doži ripetuti ta' Carmustine Obvius ma għandhomx jingħataw b'mod aktar frekwenti minn kull sitt ġimgħat. It-tossiċità tal-mudullun ta' carmustine hija kumulattiva u, għaldaqstant, l-aġġustament tad-doża għandu jiġi kkunsidrat abbażi tan-nadir tal-għadd tad-demmm minn doži preċedenti (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti dirett ta' carmustine fl-arterja karotide huwa meqjus bħala sperimentali u gie assoċjat mat-tossiċità fl-għajnejn.

Doża ta' 600 mg/m² ta' din il-mediċina mogħtija lil adult li jiżen 70 kg tirriżulta f'esponiment għal 370 mg/kg ta' ethanol li jista' jikkawża żieda fil-konċentrazzjoni tal-alkoħol fid-demmm (BAC, *blood alcohol concentration*) ta' madwar 61.7 mg/100 mL. Għal fini ta' paragon, għal adult li jixrob tazza inbid jew 500 mL birra, il-BAC aktarx tkun ta' madwar 50 mg/100 mL. L-għoti flimkien ma' mediċini li fihom eż. propylene glycol jew ethanol jista' jwassal għall-akkumulazzjoni tal-ethanol u jinduċi effetti avversi. Minhabba li din il-mediċina normalment tingħata bil-mod fuq medda ta' 6 sigħat, l-effetti tal-alkoħol jistgħu jonqsu.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Phenytoin u dexamethasone

Flimkien ma' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi, għandha tiġi antiċipata attività mnaqqsa ta' prodotti mediċinali anti epilettiċi.

Cimetidine

L-użu fl-istess hin ma' cimetidine jwassal għal effett tossiku miżjud ta' carmustine imdewwem, magġuri u suspettat (minhabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu ta' carmustine).

Digoxin

L-użu fl-istess hin mad-digoxin iwassal għal effett imnaqqas tad-digoxin imdewwem, moderat u suspettat (minhabba assorbiment tad-digoxin imnaqqas).

Melphalan

L-użu fl-istess hin ma' melphalan iwassal għal riskju oġhla ta' tossiċità pulmonari.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt it-ttrattament u għal tal-anqas sitt xhur wara t-ttrattament.

Il-pazjenti rġiel għandhom jiġu mfakkra sabiex jieħdu miżuri ta' kontraċezzjoni adegwati waqt it-ttrattament b'carmustine u għal tal-anqas sitt xhur wara t-ttrattament.

Tqala

Carmustine m'għandux jingħata lil pazjenti li jkunu tqal. Ma ġiex stabbilit użu sikur fit-tqala u, għalhekk, il-benefiċċju għandu jitqies bir-reqqa meta peżat kontra r-riskju tat-tossicità. Carmustine huwa embrijotossiku fil-firien u l-fniek u teratoġeniku fil-firien meta jingħata f' dozi ekwivalenti għal dawg tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Jekk Carmustine Obvius jintuża matul it-tqala jew jekk il-pazjenta tinqabad tqila waqt li tkun qed tieġu (tingħata) Carmustine Obvius, hija għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk carmustine/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Carmustine Obvius huwa kontraindikata waqt it-treddigh u sa sebat ijiem wara t-ttrattament (ara s-sezzjoni 4.3).

Fertilità

Carmustine jista' jnaqqas il-fertilità tal-irġiel. L-irġiel għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali tal-infertilità u jingħataw parir li jfittxu pariri dwar il-fertilità/l-ippjanar tal-familja qabel it-terapija b'carmustine.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Carmustine Obvius ma għandu l-ebda influwenza jew ftit li xejn għandu influwenza fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, għandha titqies il-possibbiltà li l-kwantità tal-alkoħol f'dawn il-medicini farmaċewtiċi tista' ddgħajjed il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

It-tabella tinkludi reazzjonijiet avversi li ġew preżentati waqt it-ttrattament b'dan il-prodott medicinali, iżda li mhux neċessarjament għandhom relazzjoni kawżali mal-prodott medicinali. Minħabba li l-provi kliniċi jsiru taħt kondizzjonijiet speċifiċi ħafna, ir-rati osservati ta' reazzjonijiet avversi jista' jkun li ma jirriflettux ir-rati osservati fil-prattika klinika. Ir-reazzjonijiet avversi ġeneralment jiġu inklużi jekk ikunu ġew irrapportati f'aktar minn 1 % tal-pazjenti fil-monografu tal-prodott jew fil-provi pivotali, u/jew jekk ikun ġie determinat li huma klinikament importanti. Meta l-provi ta' kontroll bi placebo jkunu disponibbli, ir-reazzjonijiet avversi jiġu inklużi jekk l-inċidenza tkun $\geq 5\%$ oghla fil-grupp tat-ttrattament.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

It-tabella li ġejja tinkludi reazzjonijiet avversi ta' carmustine elenkati permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi u l-konvenzjoni tal-frekwenza ta' MedDRA u ppreżentati f'ordni dixxendenti ta' serjetà: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla bl-aktar serju l-ewwel segwit minn dawg anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
--	-----------	-----------------------

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni	Lewkimja akuta, displażija tal-mudullun - wara użu għal żmien twil.
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Majelosuppressjoni.
	Komuni	Anemija.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	<i>Ataxia</i> , sturdament, uġiġħ ta' ras.
	Komuni	Enċefalopatija (terapija b'doża għolja u li tillimita d-doża).
	Mhux magħrufa	Uġiġħ fil-muskoli, status epilepticus, attakk ta' puplesija, puplesija grand mal.
Disturbi fl-għajnejn	Komuni ħafna	Tossicità fl-għajnejn, flaxxjar konguntivali temporanju u viżta mċajpra minħabba emorraġiji retinali.
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna	Pressjoni tad-demem baxxa minħabba l-kontenut tal-alkoħol tas-solvent (terapija b'doża għolja).
	Mhux magħrufa	Takikardija
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Flebite.
	Rari	Marda venookklużiva (terapija b'doża għolja).
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:	Komuni ħafna	Tossicità pulmonari, fibrozi interstizjali (b'terapija mtawla u doża kumulattiva)* Pneumonite.
	Rari	Fibrozi interstizjali (b'doži aktar baxxi).
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Potenzjal emetogeniku. Nawsja u remettar - severi
	Komuni	Anoressija, stitikezza, dijarea, stomatite.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Tossicità fil-fwied, riversibbli, ittardjata sa 60 jum wara l-ghoti (terapija b' doża gholja u li tillimita d-doża), immanifestata fi: <ul style="list-style-type: none"> - bilirubin, żieda riversibbli - <i>alkaline phosphatase</i>, żieda riversibbli - SGOT, żieda riversibbli.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna	Dermatite b' użu topiku li tmur għall-aħjar b' konċentrazzjoni mnaqqa ta' prodott imħallat, iperpigmentazzjoni, temporanja, meta jkun hemm kuntatt aċċidentali mal-ġilda.
	Komuni	Alopeċja, flaxxjar (minhabba l-kontenut ta' alkoħol tas-solvent; li jiżdied skont il-ħinijiet tal-ghoti <1-2 h), reazzjoni fil-parti ta' fejn tinghata l-injezzjoni.
	Mhux magħrufa	Periklu ta' <i>extravasation: vesicant</i>
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Rari	Tossicità fil-kliewi.
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Rari	<i>Gynecomastia</i> .
	Mhux magħrufa	Infertilità, teratogenezi.
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Mhux magħrufa	Anormalitajiet tal-elettroliti (ipokalemija, ipomanjeżemija u ipofosfatemija)

* Ġie rrapportat riskju akbar ta' tossicitajiet pulmonari fin-nisa b' trattament li jinkludi korsijiet tal-ikkundizzjonar u HPCT. S' issa, dan ir-riskju miżjud ġie deskritt għat-trattament innifsu li jinkludi korsijiet tal-ikkundizzjonar mingħajr carmustine (eż. TBI jew busulfan-cyclophosphamide) jew b' carmustine (BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine u melphalan jew CBV: cyclophosphamide, carmustine u etoposide).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Majelosuppressjoni

Il-majelosuppressjoni hija komuni hafna u tibda timmanifesta ruħha bejn sebat ijiem u 14-il jum wara l-ghoti, bl-irkupru jkun bejn 42 u 56 jum mill-ghoti. Il-majelosuppressjoni hija relatata mad-doża u mad-doża kumulattiva, u hafna draba tkun b' żewġ fażijiet.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:

Fibrozi pulmonari (b' riżultati fatali), infiltrazzjoni pulmonari

It-tossicità pulmonari ġiet osservata f' sa 30 % tal-pazjenti. F' każijiet fejn it-tossicità pulmonari mmanifestat ruħha minn kmieni (fi żmien tliet snin mit-trattament) ġew esperjenzati l-infiltrati pulmonari u/jew il-fibrozi pulmonari, li wħud minnhom kienu fatali. Il-pazjenti kellhom bejn 22 xahar u 72 sena. Il-fatturi ta' riskju jinkludu t-tipjip, mard respiratorju, anormalitajiet radjografici eżistenti, radjazzjoni toraċika sekwenzjali jew fl-istess hin, kif ukoll il-kombinazzjoni ma' sustanzi attivi oħrajn li jikkawżaw ħsara fil-pulmun. L-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi

probabbilment hija relatata mad-doża, doži kumulattivi ta' 1200-1500 mg/m² ġew assoċjati ma' probabbiltà miżjuda ta' fibrozi pulmonari. Waqt it-ttrattament, it-testijiet tal-funzjoni tal-pulmun (FVC, DLCO) għandhom isiru regolament. Pazjenti li jkollhom valur tal-linja bażi ta' anqas minn 70 % tal-kapaċità vitali forzata jew tal-kapaċità tad-diffużjoni tal-monossidu tal-karbonju mistennija f' dawn it-testijiet, huma partikolarment f'riskju.

F'pazjenti li jkunu nġhataw carmustine fi tfulithom jew fl-adolessenza, ġew osservati każijiet ta' fibrozi pulmonari ttardjata ħafna (sa 17-il sena wara t-ttrattament).

Osservazzjoni ta' segwitu għal tul ta' żmien ta' 17-il pazjent li kellhom tumuri f'moħħhom fi tfulithom u fiequ, uriet li tmienja minnhom mietu b' fibrozi pulmonari. Tnejn minn dawn it-tmien fatalitajiet seħħew fi żmien tliet snin mit-ttrattament u sitta minnhom seħħew bejn tmienja u 13-il sena wara t-ttrattament. L-età medjana tal-pazjenti li mietu waqt li kienu qed jingħataw it-ttrattament kienet ta' sentejn u nofs (1 -12-il sena), l-età medjana ta' pazjenti li għexu għal perjodu ta' żmien twil waqt li kienu qed jingħataw it-ttrattament kienet ta' 10 snin (5-16-il sena). Il-pazjenti kollha li kellhom anqas minn ħames snin waqt li kienu qed jingħataw it-ttrattament mietu b' fibrozi pulmonari; la d-doża ta' carmustine, la d-doża ta' vincristine addizzjonali u lanqas ir-radjazzjoni tax-xewka tad-dahar ma kellhom impatt fuq ir-riżultat fatali.

Is-superstiti kollha li kien għad fadal għal segwitu saritilhom dijanjozi ta' fibrozi pulmonari. L-użu ta' carmustine huwa kontraindikata fit-tfal u fl-adolxxenti taħt it-18-il sena, ara sezzjoni 4.3.

It-tossiċità pulmonari mmanifestat ruħha wkoll fil-faži ta' wara t-tqegħid fis-suq bħala pneumonite u marda interstizjali tal-pulmun. Il-pneumonite ġiet osservata għal doži ta' >450 mg/m² u l-marda interstizjali tal-pulmun ġiet osservata fil-każ ta' terapija għal tul ta' żmien u doża kumulattiva ta' > 1,400 mg/m²

Potenzjal emetogeniku

Il-potenzjal emetogeniku huwa għoli fil-każ ta' doži ta' >250 mg/m² u għoli għal moderat f' doži ta' <250 mg/m² In-nawsja u r-remettar ikunu severi u jibdedw fi żmien sagħtejn sa erba' sigħat minn wara l-ġhoti u jdumu għal bejn erba' u sitt sigħat.

Tossiċità fil-kliewi

It-tossiċità fil-kliewi hija rari, iżda sseħħ fil-każ ta' doži kumulattivi ta' < 1,000 mg/m².

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Is-sintomu ewlieni tat-tossiċità huwa l-majelosuppressjoni. Barra minn hekk, jistgħu jiġu esperjenzati r-reazzjonijiet avversi serji li ġejjin: nekrozi tal-fwied, pneumonite interstizjali, enċefalomijelite. Antidotu speċjalizzat mhuwiex disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti *alkylating*, nitrosoureas, kodiċi ATC: L01AD01

Mekkanizmu ta' azzjoni

Carmustine huwa aġent antineoplastiku nonspeċifiku tal-faži caċ-ċiklu taċ-ċellola (*cell-cycle phase*) tat-tip nitrosourea, li jeżerċita ċitotossiċità lejn it-tumur permezz ta' diversi mekkanizmi. Bħala aġent *alkylating*, huwa jista' jehel ma'siti reattivi (*alkylating effect*) fuq in-nukleoproteini,

u għalhekk jinterferixxi fis-sintezi tad-DNA u l-RNA u t-tiswija tad-DNA. Hija kapaċi tiffirma retikolazzjonijiet bejn il-ħjut tad-DNA (*interstrand crosslinks*), li jipprevjenu r-replikazzjoni u t-traskrizzjoni tad-DNA. Barra minn hekk, carmustine huwa magħruf li għandu effett ta' *carbamylation* fuq ir-residwi ta-*lysine* fuq il-proteini li jikkawża inattivazzjoni irriversibbli tal-enzimi inkluża glutathione reductase. L-attività ta' *carbamylation* ta' carmustine generalment titqies bħala inqas sinifikanti mill-attività *alkylating* fl-azzjoni tagħha fuq it-tumuri, iżda *carbamylation* tista' sservi sabiex twaqqaf it-tiswija tad-DNA.

Effetti farmakodinamiċi

L-attivitajiet antineoplastiċi u tossiċi ta' carmustine jistgħu jirriżultaw mill-metaboliti tiegħu. Carmustine u nitrosoureas relatati mhumiex stabbli f'soluzzjoni ta' ilma u jiddegradaw b'mod spontanju f'intermedjarji reattivi li kapaċi jagħmlu attività ta' *alkylation* u *carbamylation*. Huwa maħsub li l-intermedjarji b'attività ta' *alkylation* huma responsabbli għall-effett kontra t-tumuri ta' carmustine. Madankollu, l-opinjoni hija maqsuma fir-rigward tar-rwol tal-intermedjarji *carbamylation* bħala medjaturi tal-effetti bijoloġiċi tan-nitrosoureas. Minn naħa, l-attività *carbamylation* tagħhom għet irrappurtata li tikkontribwixxi għall-karatteristiċi ċitotossiċi tal-mediċini prinċipali billi twaqqaf l-enzimi tat-tiswija tad-DNA. Min-naħa l-oħra, gie spekulat li l-ispeċi *carbamylation* jistgħu jkunu medjaturi ta' xi effetti tossiċi ta' carmustine.

Carmustine jaqşam il-barriera ematoenċefalika (*blood-brain barrier*) faċilment minhabba n-natura lipofilika tagħha.

Popolazzjoni pedjatrika

Carmustine Obvius ma għandux jintuża fit-tfal u fl-adolesxenti minhabba riskju kbir ta' tossiċità pulmonari.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Distribuzzjoni

Carmustine li jingħata b'mod għal ġol-vina jiddegrada malajr, bl-ebda sustanza intatta identifikata wara 15-il minuta. Minhabba li huwa pjuttost lipofiliku u minhabba n-nuqqas ta' jonizzazzjoni fil-pH fiżjoloġiku, carmustine jiġi trasferit faċilment mill-barriera ematoenċefalika (*blood-brain barrier*). Livelli ta' radjuattività fil-fluwidu ċerebrospinali huma tal-anqas 50 % oghla minn dawk imkejlin fl-istess hin fil-plażma. Il-kinetika ta' carmustine fil-bniedem hija kkaratterizzata minn mudell b'żewġ kumpartimenti. Wara l-infużjoni għal ġol-vini mifruxa fuq siegħa, il-livell ta' plazma ta' carmustine jaqa' f'żewġ fażijiet (*biphasic*). Il-*half life* α hija bejn minuta u erba' minuti u l-*half life* β hija ta' bejn 18-il minuta u 69 minuta.

Bijotrasformazzjoni

Huwa preżunt li l-metaboliti ta' carmustine jikkawżaw l-attività antineoplastika u tossika tagħha.

Eliminazzjoni

Madwar 60 % sa 70 % tad-doża totali tiġi eliminata fl-awrina fi żmien 96 siegħa u madwar 10 % bħala CO₂ respiratorju. X'jiġri mill-bqija mhux determinat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Carmustine kien embrijotossiku u teratoġeniku fil-firien u embrijotossiku fil-fniek f'livelli ta' doża ekwivalenti għad-doża għall-bniedem. Carmustine affettwa il-fertilità tal-firien irġiel f'doži oghla mid-doża għall-bniedem. Carmustine, f'livelli ta' doża klinikament rilevanti, kien karċinoġeniku fil-firien u l-ġrieden.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

L-ebda eċċipjent.

Solvent

Ethanol, anhydrous.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Is-soluzzjoni li tingħata għal ġol-vina ma tkunx stabbli f'kontenituri tal-polyvinyl chloride. Il-plastik kollu li jiġi f'kuntatt ma' carmustine soluzzjoni għall-infużjoni (pereżempju, is-sett tal-infużjoni, eċċ.) għandu jkun plastik polyethylene ħieles mill-PVC, inkella għandu jintuża l-ħġieġ.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Is-soluzzjoni għandha tingħata fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott. Is-soluzzjoni għandha tiġi protetta mid-dawl sakemm jiġi ffinalizzat l-għoti.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen u gorr fi frigiġ (2°C - 8°C).

Żomm il-kunjett u l-ampolla fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ulterjuri tal-prodott mediċinali, ara s-sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Trab

Kunjett (50 ml) tal-ħġieġ idrolitiku kannella tat-tip I b'tapp tal-lastku bromobutyl ta' 20 mm griż ċar u ssiġillat b'għatu tal-aluminju aħmar skur *flip-off*.

Solvent

Ampolla (5 ml) tal-ħġieġ ċar tat-tip I.

Pakkett wieħed ikun fih kunjett wieħed b'100 mg ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u ampolla waħda bi 3 ml ta' solvent.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Carmustine f'forma ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ma jkollu l-ebda preservattiv u mhux maħsub bħala kunjett ta' aktar minn doża waħda. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ulterjuri għandhom isiru taht kondizzjonijiet aseptiċi.

Il-prodott xott u ffrizat ma fihx preservattivi u huwa adattat biss għal użu ta' darba. Il-*lyophilisate* jista' jidher bħala trab fin, madankollu l-immaniġġar jista' jikkawża li dan jidher bħala *lyophilisate* aktar tqil u bil-boċċi aktar milli *lyophilisate* qisu terra minħabba l-instabbiltà mekkanika tal-*freeze drying cake*. Il-preżenza ta' rita żejtnija tista' tkun indikazzjoni li l-prodott

medicinali qed jinhall. Prodotti bħal dawn ma jiġux aċċettati għall-użu minħabba r-riskju ta' eskursjonijiet fit-temperatura għal aktar minn 30°C. Dan il-prodott medicinali ma għandux ikompli jintuża. Jekk ma jkunx ċar jekk il-prodott huwiex imkessaħ kif xieraq, għandek tispezzjona b'mod immedjat kull kunjett fil-kartuna. Biex tivverifika, żomm il-kunjett f'dawl qawwi.

Rikostituzzjoni u dilwizzjoni tat-trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dewweb Carmustine (100 mg ta' trab) fi 3 ml ta' solvent tal-ethanol sterili u mkessaħ provdut fl-imballaġġ primarju (il-kunjett tal-ħġieġ kannella). Carmustine għandu jinhall kompletament fl-ethanol qabel ma jiżdied l-ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Imbagħad, b'mod asettiku, żid 27 ml ta' ilma sterili għall-injezzjoni mas-soluzzjoni tal-alkoħol. Is-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml jeħtieġ li tithallat sewwa. Ir-rikostituzzjoni, kif rakkomandata, tirriżulta f'soluzzjoni ewlenija ċara li tkun bla kulur sa isfar ċar.

Is-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml għandha tiġi dilwita immedjatament biż-żieda tas-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml jew ma' 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5 % ta' glucose jew ma' 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) ta' *sodium chloride* f'kontenituri tal-ħġieġ. Is-soluzzjoni dilwita ta' 530 ml (jiġifieri s-soluzzjoni lesta għall-użu) għandha tithallat għal, tal-anqas, 10 sekondi qabel tingħata. Is-soluzzjoni lesta għall-użu għandha tingħata fuq perjodu ta' bejn siegħa u sagħtejn u l-għoti għandu jiġi ffinalizzat fi żmien tliet sigħat minn wara r-rikostituzzjoni tal-prodott.

L-għoti tal-infużjoni għandu jsir permezz ta' sett tal-infużjoni tal-PE li jkun ħieles mill-PVC. Waqt l-għoti tal-prodott medicinali, il-kontenitur għandu jkun ta' ħġieġ adattat. Barra minn hekk, is-soluzzjoni lesta għall-użu jeħtieġ li tiġi protetta mid-dawl (pereżempju billi tiddawwar biċċa *alu-foil* mal-kontenitur tas-soluzzjoni lesta għall-użu) u preferibbilment tinħażen f'temperaturi aktar baxxi minn 20-22°C minħabba li Carmustine jiddegrada aktar malajr f'temperaturi oġhla.

L-infużjoni ta' Carmustine Obvius f'inqas minn siegħa tista' tipproduċi wġiġh u hruq intensi fil-parti injettata (ara sezzjoni 4.2).

Il-linji gwida dwar l-immaniġġar u r-rimi b'mod sikur tal-aġenti antineoplastiċi għandhom jiġu osservati.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
In-Netherlands

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
EU/1/18/1278/001**

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19.07.2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

European Pharma Hub Ltd
7000/9 hrsz, warehouse 15 and 16
Gyál, 2360
L-UNGERIJA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Carmustine Obvius 100 mg trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
carmustine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg carmustine.
Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, mL wiehed ta' soluzzjoni fih 3.3 mg carmustine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ethanol. Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta' 100 mg ta' trab
Ampolla ta' 3 ml ta' solvent

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal għol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Immaniġġja b'attenzjoni. Evita l-kuntatt mal-gilda tal-konċentrat għal soluzzjoni
għall-infużjoni. Jista' jikkawża difetti fit-twelid.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara r-rikostituzzjoni/d-dilwizzjoni: Ara l-fuljett ta' tagħrif għal kemm idum tajjed il-prodott mediċinali rikostitwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen u gorr fi friġġ.

Żomm il-kunjett u l-ampolla fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Għandhom jiġu osservati l-linji gwida dwar ir-rimi sigur ta' aġenti antineoplastiċi.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1278/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT TAT-TRAB

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Carmustine Obvius 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
carmustine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg carmustine.
Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, mL wieħed ta' soluzzjoni fih 3.3 mg carmustine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
100 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal gol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Zomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Immaniġġja b'attenzjoni. Evita l-kuntatt mal-ġilda tal-konċentrat għal soluzzjoni
għall-infużjoni. Jista' jikkawża difetti fit-twelid.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen u gorr fi frigg.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Għandhom jiġu osservati l-linji gwida dwar ir-rimi sigur ta' aġenti antineoplastiċi.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1278/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
AMPOLLA TAS-SOLVENT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Carmustine Obvius
ethanol anhydrous
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Sabiex iħoll biss

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

3 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Carmustine Obvius 100 mg trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
carmustine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Carmustine Obvius u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tingħata Carmustine Obvius
3. Kif għandek tuża Carmustine Obvius
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Carmustine Obvius
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Carmustine Obvius u għal xiex jintuża

Carmustine Obvius huwa prodott mediċinali li fih carmustine. Carmustine jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jaħdmu kontra l-kanċer magħrufin bħala nitrosoarea li jaħdmu billi jnaqqsu r-rata li biha jikbru ċ-ċelloli tal-kanċer.

Carmustine huwa effettiv fin-neoplażmi malinni li ġejjin bħala aġent waħdieni jew flimkien ma' aġenti antineoplastiċi oħra u/jew miżuri terapewtiċi oħra (radjoterapija, kirurgija):

- Tumuri fil-moħħ (glioblastoma, Brain-stem gliomas, medulloblastoma, astrocytoma and ependymoma), metastasi tal-moħħ
- Terapija sekondarja fil-limfoma mhux ta' Hodgkin u fil-marda ta' Hodgkin
- Tumuri tas-sistema gastrointestinali jew tas-sistema diġestiva
- Melanoma malinna (kanċer tal-ġilda)
- bħala trattament tal-ikkundizzjonar qabel it-trapjant taċ-ċelluli proġenituri ematopojetiċi awtologi (HPCT, *haematopoietic progenitor cell transplantation*) f'mard ematoloġiku b'tumuri malinni (il-marda ta' Hodgkin / limfoma mhux ta' Hodgkin).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Carmustine Obvius

Tużax Carmustine Obvius:

- jekk inti allergiku għal carmustine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk tbat minn suppressjoni ta' formazzjoni ta' ċelloli tad-demmm fil-mudullun u l-għadd ta' pjastrini, ċelloli bojod tad-demmm (lewkociti) jew ċelloli ħomor tad-demmm (eritrociti) tiegħek huwa mnaqqas minhabba f'hekk, jew minhabba kimoterapija jew minhabba kawzi oħrajn.
- jekk tbat minn disfunzjoni tal-kliwi ta' grad għoli.
- fit-tfal u fl-adolesxenti
- Jekk qiegħda tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Carmustine Obvius.

L-effetti sekondarji prinċipali ta' din il-medicina huma suppressjoni tal-mudullun ittardjata, li tista' timmanifesta ruħha f'forma ta' għajja, tnixxija ta' demm mill-ġilda u mill-membrani mukużi, kif ukoll infezzjonijiet u deni minhabba bidliet fid-demm. Għaldaqstant, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-għadd tad-demm kull ġimgħa għal tal-anqas sitt ġimgħat wara li tingħata doża. Fid-doża rakkomandata, il-korsijiet ta' Carmustine Obvius ma jingħatawx b'mod aktar frekwenti minn kull sitt ġimgħat. Id-dożagġ jiġi kkonfermat mill-għadd tad-demm.

Qabel it-trattament, il-funzjoni tal-fwied, il-pulmun u l-kliwi tiġi ttestjata u osservata regolarment waqt it-trattament.

Minhabba li l-użu ta' Carmustine Obvius jista' jwassal għal ħsara fil-pulmun, qabel jinbeda t-trattament ser isiru X-ray tas-sider u testijiet tal-funzjoni tal-pulmun (jekk jogħġbok, ara wkoll is-sezzjoni "Effetti sekondarji possibbli").

Trattament b'Carmustine Obvius f'doża għolja (sa 600 mg/m²) isir biss flimkien ma' trapjant ta' ċelluli staminali sussegwenti. Doża għolja bħal din tista' żżid il-frekwenza jew is-severità ta' tossicitajiet gastro-intestinali, tal-qalb, tal-fwied, tal-kliwi u tal-plumun kif ukoll ta' infezzjonijiet u disturbi fil-bilanċ tal-elettroliti (livelli baxxi ta' potassium, magnesium u phosphate fid-demm).

Ugħi fl-istonku (interokolite newtrogenika) jista' jseħh bħala avveniment avvers marbut mat-terapja minhabba trattament b'agħenti kimoterapewtiċi.

It-tabib tiegħek ser ikellmek dwar il-possibbiltà ta' ħsara fil-pulmun u reazzjonijiet allergiċi u s-sintomi tagħhom. Jekk tesperjenza sintomi bħal dawn, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament (ara sezzjoni 4).

Tfal u adolexxenti

Carmustine Obvius ma għandux jingħata lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Carmustine Obvius

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inkluż mediċini miksubin mingħajr riċetta, bħal:

- Phenytoin, użat għall-epilessija
- Dexamethasone, użat bħala aġent antiinfjammatorju u immunosuppressiv
- Cimetidine, użat għal problemi fl-istonku bħall-indigestjoni.
- Digoxin, użat jekk għandek ritmu tal-qalb anormali
- Melphalan, medicina kontra l-kancer

Carmustine Obvius mal-alkoħol

L-ammont ta' alkoħol f'din il-medicina jista' jibdel l-effetti ta' mediċini oħrajn.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tqala u fertilità

Carmustine Obvius ma għandux jintuża waqt it-tqala minhabba li jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija fil-ġuf. Għalhekk, din il-medicina normalment ma għandhiex tingħata lil nisa tqal. Jekk tintuża waqt it-tqala, il-pazjent għandu jkun konxju mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-ġuf. Nisa li jistgħu jinqabdu tqal jingħataw il-parir li jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw jinqabdu tqal waqt it-trattament b'din il-medicina u għal tal-anqas sitt xhur wara t-trattament.

Il-pazjenti rġiel għandhom jieħdu miżuri ta' kontraċezzjoni adegwati waqt it-trattament b'Carmustine Obvius u għal tal-anqas sitt xhur wara t-trattament sabiex jipprevjenu li n-nisa tagħhom jinqabdu tqal.

Treddigh

Ma tistax tredda' waqt li tkun qed tiehu din il-medicina u sa sebat ijiem wara t-trattament. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal fl-ewwel snin ta' ħajjithom mhux eskluż.

Sewqan u thaddim ta' magni

Carmustine Obvius ma għandu l-ebda influwenza jew influwenza żgħira ħafna fuq il-ħila biex issuq u thaddem il-magni. Għandek tiċċekkja mat-tabib tiegħek qabel issuq jew thaddem kwalunkwe għodda jew magna, minħabba li l-ammont ta' alkoħol f'din il-medicina jista' jdgħajjef il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Carmustine Obvius fih ethanol (alkoħol)

Din il-medicina fiha 2.4 g alkoħol (ethanol) f'kull kunjett, li huwa ekwivalenti għal 25.92 g għal kull doża massima (10vol%). L-ammont f'doża massima (600 mg/m² f'pazjent li jiżen 70 kg) ta' din il-medicina hu ekwivalenti għal 648 mL birra jew 259 mL inbid.

L-ammont ta' alkoħol f'din il-medicina jista' jaffettwalek il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Dan għaliex jista' jaffettwa l-għudizzju tiegħek u kemm tirreagixxi malajr.

Jekk għandek l-epilessija jew problemi fil-fwied, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

L-ammont ta' alkoħol f'din il-medicina jista' jibdel l-effetti ta' medicini oħrajn. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu medicini oħra.

Jekk inti tqila, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Jekk inti dipendenti fuq l-alkoħol, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tuża Carmustine Obvius

Carmustine Obvius dejjem ser jingħata lilek minn professjonista tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu tal-medicini kontra l-kanċer.

Adulti

Id-dożaġġ jiġi bbażat fuq il-kundizzjoni medika tiegħek, id-daqs tal-ġisem u r-rispons għat-trattament. Generalment jingħata, tal-anqas, kull sitt ġimgħat. Id-doża rakkomandata ta' Carmustine Obvius bhala aġent uniku f'pazjenti li ma jkunux ġew trattati qabel hija ta' bejn 150 u 200 mg/m² mogħtija ġol-vini kull sitt ġimgħat. Din tista' tingħata bhala doża waħda jew tinqasam f'infużjonijiet kuljum bħal pereżempju 75 sa 100 mg/m² mogħtijin fuq jumejn suċċessivi. Id-dożaġġ jiddependi wkoll fuq jekk Carmustine Obvius jingħatax flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer.

Id-doži ser jiġu aġġustati skont kif tirrispondi għat-trattament.

Id-doża rakkomandata ta' Carmustine Obvius mogħti flimkien ma' aġenti kimoterapewtiċi oħra qabel trapjant taċ-ċelluli proġenituri ematopojetici hija ta' 300 – 600 mg/m² ġol-vini.

L-għadd tad-demem tiegħek ser jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti sabiex tiġi evitata t-tossicità fil-mudullun tiegħek u d-doża tiġi aġġustata, jekk dan ikun meħtieġ.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, Carmustine Obvius jingħata f'vina permezz ta' drupp (għal ġol-vini) fuq perjodu ta' siegħa jew sa għtejn protett mid-dawl. It-tul tal-infużjoni ma għandux ikun ta' anqas minn siegħa sabiex jiġu evitati ħruq u wġiġħ fil-parti injettata. Il-parti injettata tiġi mmonitorjata waqt l-għoti.

It-tul tat-trattament għandu jiġi ddeterminat mit-tabib u jista' jvarja għal kull pazjent.

Jekk tuża aktar Carmustine Obvius milli support

Peress li tabib jew infermier(a) ser ikunu qegħdin jagħtuk din il-medicina, huwa improbabli li tirċievi doża inkorretta. Tkellem mat-tabib jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi tħassib dwar l-ammont ta' medicina li tkun ingħatajt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi it-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek immedjatement jekk tinnota xi waħda minn dawn li ġejjin:

Kwalunkwe tħarhir, diffikultà biex tieħu nifs, nefha fil-kpiepel tal-ghajnejn, il-wieċ jew ix-xofftejn, raxx jew ħakk (speċjalment li jaffettwa lil ġismek kollu), u sensazzjoni li jkun ser iħossok hass ħażin li jseħħu f'daqqa waħda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika severa.

Carmustine Obvius jista' jikkawża dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Majelosuppressjoni mdewma (tnaqis fiċ-ċelloli tad-demem fil-mudullun) li tista' żżid iċ-ċans ta' infezzjonijiet jekk iċ-ċelloli bojod tad-demem jitnaqqsu.
- *Ataxia* (nuqqas ta' koordinazzjoni volontarja tal-movimenti tal-muskoli);
- Sturdament;
- Uġiġħ ta' ras;
- Ħmura fl-ghajnejn mhux permanenti, viżta mċajpra minħabba tad-dmija fir-retina;
- Pressjoni tad-demem baxxa (tnaqis fil-pressjoni tad-demem);
- Flebite (infjammazzjoni tal-vini) assoċjata ma' wġiġħ, nefha, ħmura, sensitività;
- Disturbi respiratorji (disturbi relatati mal-pulmun) bi problemi fin-nifs;
Din il-medicina tista' tikkawża ħsara severa (possibbilment fatali) fil-pulmun. Il-ħsara fil-pulmun tista' timmanifesta ruħha snin wara t-trattament. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tesperjenza kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi: qtugħ ta' nifs, sogħla persistenti, uġiġħ f'sidrek, thoss dgħajjef/ghajjien b'mod persistenti.
- Nawsja u remettar severi
- Meta jintuża fuq il-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite);
- Kuntatt aċċidentali mal-ġilda jista' jikkawża iperpigmentazzjoni (parti mill-ġilda jew mid-dwiefer tiskura) mhux permanenti

Komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Lewkimja akuta u diżplażja tal-mudullun (żvilupp anormali tal-mudullun). Is-sintomi jistgħu jinkludu fsada mill-ħanek, uġiġħ fl-ghadam, deni, infezzjonijiet frekwenti, tinfarag b'mod frekwenti jew b'mod sever, għoqod ikkawżati minn noduli limfatiċi minfuhin fl-ghonq jew madwaru, taħt id-driegħ, fl-addome jew fil-*groin*, ġilda pallida, nuqqas ta' nifs, gheja, eżawriment jew tnaqqis ġenerali fl-enerġija;
- Anemija (tnaqis fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demem);
- Enċefalopatija (disturb fil-moħħ) Is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija fil-muskolif parti waħda, tehid ta' deċiżjonijiet ħażin jew diffikultà biex tikkoncentra, movimenti involontarji, roġħda, diffikultà diffikultà biex titkellem jew diffikultà biex tibra', attackki ta' puplesija;
- Anoressija;
- Stitikezza;

- Dijarea;
- Infjammazzjoni tal-ħalq u x-xofftejn;
- Tossiċità riversibbli fil-fwied f'terapija b'dozi għolja. Din tista' tirriżulta f'żieda fl-enzimi fil-fwied u l-bilirubin (jiġi ddeterminat minn testijiet tad-demem);
- Alopecja (twaqqiġ tax-xagħar);
- Attakki ta' ħmura fil-ġilda;
- Reazzjonijiet fil-parti tal-injezzjoni

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- Marda venookklużiva (ibblukkjar progressiv tal-vini) fejn vini żgħar ħafna (mikroskopiċi) fil-fwied jiġu bblukkati. Is-sintomi jistgħu jinkludu: Akkumulazzjoni ta' fluidu fl-addome, tkabbir tal-milsa, fsada severa tal-esofagu, kulur safrani tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn;
- Problemi bin-nifs ikkawżati minn fibrozi interstizjali (f'każ ta' dozi aktar baxxi);
- Problemi bil-kliewi;
- *Gynecomastia* (jikber is-sider fl-irġiel)

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

- Uġiġħ fil-muskoli;
- Attakki ta' puplesija inkluż status epilepticus;
- Ħsara fit-tessuti minhabba tnixxija fil-parti fejn tingħata l-injezzjoni;
- Infertilità;
- Intwera li Carmustine iħalli impatt negattiv fuq l-iżvilupp tat-trabi fil-ġuf.
- Anormalitajiet tal-elettroliti (u disturbji fil-bilanċ tal-elettroliti (livelli baxxi ta' potassium, magenisum u phosphate fid-demem))

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Carmustine Obvius

Din il-medicina ser tinħażen mit-tabib jew mill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen u ġorr fi frigiġ (2°C - 8°C)

Żomm il-kunjett u l-ampolla fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Wara r-rikostituzzjoni Carmustine Obvius ikun stabbli għal tliet sigħat, maħzun f'kontenitur tal-ħġieġ u protett mid-dawl.

Is-soluzzjoni għandha tingħata fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott. Is-soluzzjoni għandha tiġi protetta mid-dawl sakemm jintemm l-għoti.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

X'fih Carmustine Obvius

- Is-sustanza attiva hija carmustine.
Kull kunjett ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg carmustine.
Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, mL wieħed ta' soluzzjoni fih 3.3 mg carmustine.
- Eċċipjenti:
 - Trab: L-ebda eċċipjent.
 - Solvent: Ethanol, anhydrous.

Kif jidher Carmustine Obvius u l-kontenut tal-pakkett

Carmustine Obvius huwa trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

It-trab huwa trab abjad sa kważi abjad ipprovdut f' kunjett tal-ħġieġ kannella.

Is-solvent huwa likwidu ċar bla kulur ipprovdut f' ampolla tal-ħġieġ ċar.

Pakkett wieħed ta' Carmustine Obvius fih kunjett wieħed b'100 mg ta' trab u ampolla waħda bi 3 ml ta' solvent.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam,
In-Netherlands

Manifattur

European Pharma Hub Ltd.
2360 Gyál, 7000/9 hrsz.
L-Ungerija

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien, Hrvatska, Italia, Κύπρος, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, România, Slovenija, Slovenská republika
Obvius Investment B.V.
The Netherlands

Nederland
BModesto B.V.
Minervaweg 2
NL-8239 DL
Lelystad
Tel: + 31 (0) 320216387
info@bmodesto.com

България, Česká republika, Eesti, Ελλάδα, Ireland, Lietuva, Latvija
Nexcape Pharmaceuticals B.V.
Martinfield Business Centre, 15
Martinfield, Welwyn Garden City AL7
1HG
United Kingdom
Тел./Tel/Τηλ.: + 44 (0) 2036673070
operations@nexcapepharma.com

Österreich
AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A-1040 Wien
Tel: + 43 (0)13360141
office@ageapharma.com

Danmark, Sverige, Norge, Suomi/Finland, Island
Oresund
Sundvaenget 10
2900 Hellerup

Polska
Medac GmbH Sp. z o.o.
Oddzial w Polsce
ul. Postepu 21 B
PL-02-676 Warszawa

Denmark
Tlf: + 45 (0)40763916
info@oresundpharma.com

Tel.: + 48 (0)224300030
contact@medac.pl

Deutschland
medac Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH,
Theaterstrasse 6
D-22880 Wedel
Tel.: + 49 (0)41038006-0
contact@medac.de

Portugal
medac GmbH
Sucursal em Portugal
Alameda António Sérgio no. 22-60. C
P-1495-132 Algés
Tel: + 351 (0) 214107583
geral@medac.pt

España
Laboratorios Gebro Pharma S. A.
Avenida Tibidabo, 29
E-08022 Barcelona
Tel: + 34 (0)932058686
laboratorios@gebro.es

United Kingdom
medac Pharma LLP
Scion House
Stirling University Innovation Park
Stirling FK9 4NF - UK
Tel: + 44 (0) 1786458086
info@medacpharma.co.uk

France
medac SAS
23 rue Pierre Gilles de Gennes
F-69007 Lyon
Tél: + 33 (0)437661470
contact@medac.fr

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohrajn ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti tal-kura tas-sahħa:

Din l-informazzjoni hija deskrizzjoni qasira tal-preparazzjoni u/jew l-immaniġġar, l-inkompatibbiltajiet, il-pożoloġija tal-medicina, miżuri f'każ ta' doża eċċessiva jew ta' miżuri ta' monitoraġġ u investigazzjonijiet fil-laboratorju bbażati fuq l-SmPC kurrenti.

Carmustine f'forma ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ma jkollu l-ebda preservattiv u mhux maħsub bhala kunjett ta' aktar minn doża waħda. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ulterjuri għandhom isiru taħt kondizzjonijiet asettingati. Jekk timxi mal-kondizzjonijiet ta' hażna rakkomandati, huwa possibbli li tiġi evitata d-dekompożizzjoni tal-kunjett mhux miftuh sad-data ta' skadenza indikata fuq il-pakkett.

Il-prodott xott u ffrizat ma fihx preservattivi u huwa adattat biss għal użu ta' darba. Il-*lyophilisate* jista' jidher bhala trab fin, madankollu l-immaniġġar jista' jikkawża li dan jidher bhala *lyophilisate* aktar tqil u bil-boċċi aktar milli *lyophilisate* qisu terra minħabba l-instabbiltà mekkanika tal-*freeze drying cake*. Il-preżenza ta' rita żejtnija tista' tkun indikazzjoni li l-prodott medicinali qed jinħall. Prodotti bħal dawn ma jiġux aċċettati għall-użu minħabba r-riskju ta' eskursjonijiet fit-temperatura għal aktar minn 30°C. Dan il-prodott medicinali ma għandux ikompli jintuża. Jekk ma jkunx ċar jekk il-prodott huwiex imkessaħ kif xieraq, għandek tispezzjona b'mod immedjat kull kunjett fil-kartuna. Biex tivverifika, żomm il-kunjett f'dawl qawwi.

Rikostituzzjoni u dilwizzjoni tat-trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dewweb Carmustine (100 mg ta' trab) fi 3 ml ta' solvent tal-ethanol sterili u mkessaħ provdut fl-imballaġġ primarju (il-kunjett tal-ħġieġ kannella). Carmustine għandu jinħall kompletament fl-ethanol qabel ma jiżdied l-ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Imbagħad, b'mod asettingu, žid 27 ml ta' ilma sterili għall-injezzjoni mas-soluzzjoni tal-alkoħol. Is-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml jeħtieġ li tithallat sewwa. Ir-rikostituzzjoni, kif rakkomandata, tirriżulta f'soluzzjoni ewlenija ċara li tkun bla kulur sa isfar ċar.

Is-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml għandha tiġi dilwita immedjatament biż-żieda tas-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml jew ma' 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5 % ta' glucose jew ma' 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) ta' *sodium chloride* f'kontenituri tal-ħġieġ. Is-soluzzjoni dilwita ta' 530 ml (jiġifieri s-soluzzjoni lesta għall-użu) għandha tithallat għal, tal-anqas, 10 sekondi qabel tinghata.

Il-pH u l-*osmolarity* ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni lesti għall-użu:

pH 4.0 sa 5.0 u 385-397mOsm/l (jekk jiġu dilwiti f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/ml [5 %] ta' *glucose*), u

pH 4.0 sa 6.8 u 370-378mOsm/l (jekk jiġu dilwiti f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml [0.9 %] ta' *sodium chloride*).

Metodu ta' kif għandu jinghata

Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita (jiġifieri s-soluzzjoni lesta għall-użu) għandha tinghata b'mod għal ġol-vina u għandha tinghata permezz ta' dripp għal ġol-vina fuq perjodu ta' bejn siegħa u sagħtejn u l-għoti għandu jiġi ffinalizzat fi żmien tliet sigħat minn wara r-rikostituzzjoni/d-dilwizzjoni tal-prodott medicinali.

L-għoti tal-infużjoni għandu jsir permezz ta' sett tal-infużjoni tal-PE li jkun hieles mill-PVC. Waqt l-għoti tal-prodott medicinali, il-kontenitur għandu jkun ta' ħġieġ adattat. Barra minn hekk, is-soluzzjoni lesta għall-użu jeħtieġ li tiġi protetta mid-dawl (pereżempju billi tiddawwar biċċa *alu-foil* mal-kontenitur tas-soluzzjoni lesta għall-użu) u preferibbilment tinħażen f'temperaturi aktar baxxi minn 20-22°C minħabba li Carmustine jiddegrada aktar malajr f'temperaturi ogħla.

L-ghoti tal-infuzjoni għandu jsir permezz ta' sett tal-infuzjoni tal-PE li jkun hieles mill-PVC.

L-infuzjoni ta' Carmustine Obvius fuq perjodi ta' hin iqsar tista' tipproduci wġiġh u hruq intensi fil-parti injettata. Il-parti injettata għandha tiġi mmonitorjata waqt l-ghoti.

Il-linji gwida dwar l-immaniġġar u r-rimi b'mod sikur tal-aġenti antineoplastiċi għandhom jiġu osservati.

Požoloġija u investigazzjonijiet fil-laboratorju

Doži inizjali

Id-doża rakkomandata ta' Carmustine Obvius bhala aġent uniku f'pazjenti li ma kinux trattati qabel hija ta' bejn 150 u 200 mg/m² mogħtija ġol-vina kull sitt ġimġhat. Din tista' tingħata bhala doża waħda jew tinqasam f'infuzjonijiet kuljum bħal pereżempju 75 sa 100 mg/m² mogħtijin fuq jumejn suċċessivi.

Meta Carmustine Obvius jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali majelosuppressivi oħra jew f'pazjenti li jkollhom riżerva dgħajfa ta' mudullun, id-doži għandhom jiġu aġġustati skont il-profil ematoloġiku tal-pazjent kif muri hawn taħt.

Monitoraġġ u doži sussegwenti

Kors ripetut ta' Carmustine Obvius ma għandux jingħata qabel ma l-elementi li jiċċirkolaw fid-demem jirritornaw għal livelli aċċettabbli (pjastrini 'l fuq minn 100,000/mm³, lewkoċiti 'l fuq minn 4,000/mm³), u dan ikun ġeneralment fi żmien sitt ġimġhat. L-għadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat ta' spiss u ma għandhomx jingħataw korsijiet ripetuti qabel sitt ġimġhat minħabba tossiċità ematoloġika mdewma.

Id-doži sussegwenti għad-doża inizjali għandhom jiġu aġġustati skont ir-rispons ematoloġiku tal-pazjent għad-doża preċedenti, kemm fil-monoterapija kif ukoll f'terapija kkumbinata ma' prodotti mediċinali majelosuppressivi oħrajn. L-iskeda li ġejja hija rakkomandata bhala gwida għall-aġġustament tad-dożaġġ:

<i>In-nadir wara d-doża ta' qabel</i>		<i>Perċentwal mid-doża ta' qabel li għandha tingħata</i>
<i>Lewkoċiti/mm³</i>	<i>Pjastrini/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%

F'każijiet fejn in-nadir wara d-doża inizjali ma jaqax fl-istess ringiela għal-lewkoċiti u l-pjastrini (pereżempju, lewkoċiti >4,000 u pjastrini <25,000) għandu jintuża l-valur li jingħata l-aktar perċentwal baxx mid-doża ta' qabel (pereżempju, pjastrini <25,000 mela għandu jingħata massimu ta' 50 % mid-doża ta' qabel).

Ma jeżistux limiti għall-perjodu ta' applikazzjoni tat-terapija b'carmustine. F'każ li t-tumur jibqa' ma jitfejjaqx jew li jirriżultaw xi reazzjonijiet avversi serji jew intollerabbli, it-terapija b'carmustine għandha titwaqqaf.

Trattament tal-ikkundizzjonar qabel l-HPCT

Carmustine jingħata flimkien ma' aġenti kimoterapewtiċi oħra f'pazjenti b'mard ematoloġiku b'tumuri malinni qabel l-HPCT f'doża ta' 300 - 600 mg/m² ġol-vini.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Carmustine huwa kontraindikant fit-tfal u fl-adoloxxenti taħt it-18-il sena minħabba thassib dwar is-sigurta'

Pazjenti anzjani

B'mod ġenerali, l-għażla tad-doża għal pazjent anzjan għandha tkun waħda kawta, li ġeneralment tibda mil-livell il-baxx tal-firxa tad-dożaġġ, li tirrifletti l-frekwenza oġhla ta' funzjoni epatika, tal-kliewi jew kardijaka mnaqqsa, u tikkunsidra mard ieħor fl-istess hin jew terapija bi prodotti mediċinali oħrajn. Minhabba li huwa aktar probabbli li l-pazjenti anzjani jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, l-għażla tad-doża għandha tittiehed b'mod kawt u r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari għandha tiġi mmonitorjata u d-doża mnaqqsa skontha.

Indeboliment tal-kliewi

Għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, id-doża ta' Carmustine Obvius għandha titnaqqas jekk ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari hija mnaqqsa.

Kompatibbiltà/Inkompatibbiltà mal-kontenituri.

Is-soluzzjoni li tingħata b'mod għal-ġol-vini ma tkunx stabbli f'kontenituri tal-polyvinyl chloride. Il-plastik kollu li jiġi f'kuntatt ma' carmustine soluzzjoni għall-infużjoni (pereżempju, is-sett tal-infużjoni, eċċ.) għandu jkun plastik polyethylene hieles mill-PVC, inkella għandu jintuża l-ħġieġ.