

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кармустин Obvius 100 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg кармустин (carmustine).

След реконституиране и разреждане (вж. точка 6.6.) един ml разтвор съдържа 3,3 mg кармустин.

Помощно вещество с известно действие

Всяка ампула с разтворител съдържа 3 ml етанол, безводен (еквивалентен на 2,37 g).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Прах: бял до почти бял прах или лиофилизат.

Разтворител: безцветна бистра течност.

pH и осмоларитетът на готовите за употреба инфузионни разтвори са:

pH от 4,0 до 5,0 и 385-397 mOsm/l (ако е разреден с инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml [5%]) и

pH 4,0 до 6,8 и 370-378 mOsm/l (ако е разреден в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml [0,9 %]).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Като самостоятелно средство или в комбинация с други антинеопластични средства и/или други терапевтични мерки (лъчетерапия, хирургична интервенция), кармустин е ефективен при следните злокачествени неоплазми:

- мозъчни тумори (глиобластом, глиоми на мозъчния ствол, медулобластом, астроцитом и епендимом), метастази в мозъка;
- вторична терапия при неходжкинов лимфом и болест на Ходжкин;
- тумори на стомашно-чревния тракт,
- злокачествен меланом в комбинация с други антинеопластични лекарства
- като кондициониращо лечение преди автоложна трансплантация на хематопоеични прогениторни клетки (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) при злокачествени хематологични заболявания (болест на Ходжкин/неходжкинов лимфом).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Кармустин Obvius трябва да се прилага само от специалисти с опит в областта на химиотерапията и под подходящ медицински надзор

Дозировка

Начални дози

Препоръчителната доза Кармустин Obvius като самостоятелно средство при нелекувани преди това пациенти е 150 до 200 mg/m², приложени интравенозно на всеки 6 седмици. Лекарството може да бъде прилагано като единична доза или в два последователни дни като отделни инфузии с концентрация от 75 до 100 mg/m².

Когато Кармустин Obvius се използва в комбинация с други миелосупресивни лекарствени продукти или при пациенти, при които костномозъчния резерв е изчерпан, дозите трябва да се адаптират според хематологичния профил на пациента, както е показано по-долу.

Проследяване и последващи дози

Не трябва да се прилага повторен курс с Кармустин Obvius, докато нивата на формените елементи на кръвта в циркулацията не се върнат до приемливи стойности (тромбоцити над 100 000/mm³, левкоцити над 4 000/mm³), което обикновено отнема шест седмици. Кръвната картина трябва да се проследява често и повторни курсове не трябва да се прилагат по-рано от шест седмици поради късна хематологична токсичност.

Дозите след началната доза трябва да се адаптират в зависимост от хематологичния отговор на пациента към предходната доза както при монотерапия, така и при комбинирана терапия с други миелосупресивни лекарствени продукти. Следната схема се предлага като ръководство за адаптиране на дозата:

Таблица 1

| <i>Надир след предходна доза</i> | | <i>Процент от предходната доза, която трябва да бъде приложена</i> |
|----------------------------------|----------------------------------|--|
| <i>Левкоцити/mm³</i> | <i>Тромбоцити/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% |

В случаите, когато надирът след началната доза не попада в същия ред за левкоцитите и тромбоцитите (например левкоцити >4 000 и тромбоцити <25 000), трябва да се използва стойността, показваща най-ниския процент от предходната доза (например тромбоцити <25 000 и след това трябва да се приложи максимум 50 % от предходната доза).

Няма ограничения за периода на прилагане на терапията с кармустин. В случай, че туморът е нелечим или се появят сериозни или непоносими нежелани реакции, терапията с кармустин трябва да бъде прекратена.

Кондициониращо лечение преди НРСТ

Кармустин се прилага в доза 300 – 600 mg/m² интравенозно в комбинация с други химиотерапевтични средства при пациенти със злокачествени хематологични заболявания преди НРСТ.

Специални популации

Педиатрична популация

Кармустин е противопоказан при деца и юноши на възраст <18 години (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Изборът на дозата при пациент в старческа възраст обикновено трябва да бъде внимателен, като обикновено започва от ниско ниво на дозовия диапазон, като отразява по-високата честота на понижена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция и взема предвид съпътстващо заболяване или терапия с други лекарствени продукти. Тъй като при пациентите в старческа възраст е по-вероятно да е има намалена бъбречна функция, трябва да се внимава при избора на дозата, а скоростта на гломерулна филтрация трябва да се проследява, като дозата се намалява според нея.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане дозата на Кармустин Obvius трябва да се намали, ако скоростта на гломерулната филтрация е понижена.

Начин на приложение

Кармустин Obvius е предназначен за интравенозно приложение след реконституиране и допълнително разреждане.

След реконституиране на праха с предоставения разтворител, трябва да се приготви разтвор, като допълнително се добавят 27 ml вода за инжекции. След реконституиране и разреждане съгласно препоръките, се получава бистър, безцветен до светложълт концентриран разтвор, който трябва да бъде допълнително разреден с 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %).

След това полученият готов за употреба инфузионен разтвор, трябва да се приложи незабавно, интравенозно капково, в продължение на един до два часа, като е защитен от светлина. Продължителността на инфузията не трябва да бъде по-малка от 1 час, в противен случай води до парене и болка в областта на инжектиране. Мястото на инжектиране трябва да се следи по време на приложението.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка степен на костномозъчна супресия

Тежко (терминално) бъбречно увреждане

Деца и юноши

Кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съобщава се за поява на белодробната токсичност, характеризираща се с белодробни инфилтрати и/или фиброза, с честота, варираща до 30 %. Това може да настъпи в рамките на 3 години от лечението и изглежда свързано с дозата, като кумулативни дози от 1 200—1 500 mg/m², се свързват с повишена вероятност от белодробна фиброза. Рисковите фактори включват пушене, наличие на респираторно заболяване, предшестващи рентгенографски аномалии, последователно или съпътстващо торакално облъчване и свързване с други средства, които причиняват увреждане на белите дробове. Функционалните белодробни изследвания на изходното ниво и рентгеновите изследвания на гръдния кош трябва да се извършват заедно с чести тестове на белодробната функция по време на лечението. Пациентите с изходна стойност под 70 % от предвидения форсиран витален капацитет (FVC) или дифузионен капацитет за въглероден окис (DLCO) са особено изложени на риск.

Съобщава се за повишен риск от белодробна токсичност при жени, лекувани с кондициониращи режими и НРСТ. Засега този повишен риск е описан за самото лечение, включително за кондициониращи режими без кармустин (напр. ТВ1 или бусульфан-циклофосфамид) или с кармустин (ВЕАМ: кармустин, етопозид, цитарабин и мелфалан или СВV: циклофосфамид, кармустин и етопозид).

Доказано е, че високодозовата терапия с кармустин (особено с 600 mg/m^2) преди трансплантация на хематопоеични стволови клетки повишава риска от възникване на белодробна токсичност по показателите честота и тежест. Следователно при пациенти с други рискове за белодробна токсичност употребата на кармустин трябва да се претегли спрямо рисковете.

При високодозова терапия с кармустин се повишават рискът от възникване на инфекции, сърдечна, чернодробна, стомашно-чревна и бъбречна токсичност, заболявания на нервната система и електролитни нарушения (хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипофосфатемия), както и тежестта им.

При пациентите със съпътстващи заболявания и по-лош статус на заболяването съществува по-висок риск от нежелани събития. Този факт трябва да бъде взет под внимание особено при пациенти в старческа възраст.

Чернодробната и бъбречната функция също трябва да се проверяват преди лечението и редовно да се проследяват по време на лечението (вж. точка 4.8).

При лечение с химиотерапевтични средства може да възникне неутропеничен ентероколит като свързано с терапията нежелано събитие.

Кармустин е канцерогенен при плъхове и мишки при дози, по-ниски от препоръчителната доза при хора, базирана на телесната повърхност (вж. точка 5.3).

Токсичността за костния мозък е често срещана и тежка токсична нежелана реакция при кармустин. Пълната кръвна картина трябва да се проследява често в продължение на най-малко шест седмици след прилагането на дозата. В случай на понижен брой циркулиращи тромбоцити, левкоцити или еритроцити от предишна химиотерапия, или по друга причина, дозата трябва да се коригира, вижте Таблица 1, точка 4.2. Функциите на черния дроб, бъбреците и белите дробове трябва да се проверяват и проследява редовно по време на лечението (вж. точка 4.8). Многократно прилагане на Кармустин Obvius не трябва да се прилага по-често от на всеки шест седмици. Токсичността на кармустин за костния мозък е кумулативна и поради това адаптирането на дозата трябва да се определя на базата на надира на показателите от кръвната картина при предходни дози (вж. точка 4.2).

Директното приложение на кармустин в каротидната артерия се счита за експериментално и е свързано с очна токсичност.

Доза 600 mg/m^2 от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg , ще доведе до експозиция 370 mg/kg етанол, което може да причини повишаване на концентрацията на алкохол в кръвта (blood alcohol concentration, ВАС) с около $61,7 \text{ mg/100 ml}$. За сравнение, при възрастен, който изпие чаша вино или 500 ml бира, ВАС вероятно ще бъде около 50 mg/100 ml . Едновременното приложение с лекарства, съдържащи напр. пропиленгликол или етанол, може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани ефекти. Тъй като това лекарство обикновено се прилага бавно в продължение на 6 часа, ефектите на алкохола могат да бъдат намалени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фенитоин и дексаметазон

В комбинация с химиотерапевтични лекарствени продукти трябва да се очаква намалена активност на антиепилептичните лекарствени продукти.

Циметидин

Съпътстващата употреба с циметидин води до късен, значителен, подозиран, повишен токсичен ефект на кармустин (поради инхибиране на метаболизма на кармустин).

Дигоксин

Съпътстващата употреба с дигоксин води до късен, значителен, подозиран понижен ефект на дигоксин (поради намалената абсорбция на дигоксин).

Мелфалан

Съпътстващата употреба с мелфалан води до повишен риск от белодробна токсичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детороден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване по време на лечението и за период от поне 6 месеца след лечението.

Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат посъветвани да използват подходящи методи на контрацепция, докато се лекуват с кармустин и за период от поне 6 месеца след лечението.

Бременност

Кармустин не трябва да се прилага при бременни. Безопасната употреба по време на бременност не е установена и следователно ползата трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от токсичност. Кармустин е ембриотоксичен при плъхове и зайци и тератогенен при плъхове, когато се прилага в дози, еквивалентни на дозата при хора (вж. точка 5.3). Ако Кармустин Obvius се използва по време на бременност или пациентката забременее докато приема Кармустин Obvius, тя трябва да бъде уведомена за потенциалната опасност за плода.

Кърмене

Не е известно дали кармустин/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кармустин Obvius е противопоказан по време на кърмене и до седем дни след лечението (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Кармустин може да наруши мъжкия фертилитет. Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск от безплодие и да бъдат насочени за съвет относно фертилитета/семееното планиране преди терапията с кармустин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кармустин Obvius не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се има предвид възможността, че количеството алкохол в тези лекарства може да наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Таблицата включва нежеланите реакции, които са възникнали по време на лечението с този лекарствен продукт, но не е задължително да имат причинно-следствена връзка с

лекарствения продукт. Тъй като клиничните изпитвания се провеждат при много специфични условия, наблюдаваната честота на нежеланите реакции може да не отразява честотата, наблюдавана в клиничната практика. Нежеланите реакции обикновено се включват в монографията на продукта или в основните проучвания, ако са съобщени при повече от 1 % от пациентите и/или са определени за клинично значими. При плацебо-контролирани проучвания, нежеланите реакции се включват, ако честотата е $\geq 5\%$ висока в терапевтичната група.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са описани по системно-органен клас и честота по MedDRA конвенцията в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност в таблицата по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($\geq 1/100\ 000$ до $< 1/10\ 000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност:

| Системо-органен клас по MedDRA | Честота | Нежелани реакции |
|--|----------------------|--|
| Неоплазми доброкачествени, малигнени и неопределени (включително кисти и полипи) | Чести | Остра левкемия, костномозъчна дисплазия — след продължителна употреба. |
| Нарушения на кръвоносната и лимфната система | Много чести | Миелосупресия. |
| | Чести | Анемия. |
| Нарушения на нервната система | Много чести | Атаксия, световъртеж, главоболие. |
| | Чести | Енцефалопатия (терапия с високи дози и ограничаване на дозата). |
| | С неизвестна честота | Мускулна болка, статус епилептикус, припадък, голям припадък. |
| Нарушения в зрението | Много чести | Очна токсичност, преходно зачервяване на конюнктивата и замъглено виждане поради кръвоизливи в ретината. |
| Сърдечни нарушения | Много чести | Хипотония поради алкохолното съдържание на разтворителя (терапия с висока доза). |
| | С неизвестна честота | Тахикардия |
| Съдови нарушения | Много чести | Флебит. |
| | Редки | Венооклузивна болест (терапия с висока доза). |

| | | |
|--|----------------------|--|
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Много чести | Белодробна токсичност, интерстициална фиброза (с продължителна терапия и кумулативна доза)* Пневмонит. |
| | Редки | Интерстициална фиброза (с по-ниски дози). |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Еметогагенен потенциал. Гадене и повръщане — тежки |
| | Чести | Анорексия, запек, диария, стоматит. |
| Хепатобилиарни нарушения | Чести | Хепатотоксичност, обратима, забавена до 60 дни след приложението (висока доза и ограничаване на дозата), проявена чрез: <ul style="list-style-type: none"> - билирубин, обратимо увеличение - алкална фосфатаза, обратимо увеличение - SGOT, обратимо увеличение. |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Дерматит с локално приложение се подобрява с намалена концентрация на комбинирания продукт, хиперпигментация, преходна, при случаен контакт с кожата. |
| | Чести | Алоpecia, зачервяване (поради алкохолното съдържание на разтворителя; повишено по времето на приложение <1-2 часа), реакция на мястото на инжектиране. |
| | С неизвестна честота | Опасност от екстравазация: везикант |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Редки | Бъбречна токсичност. |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Редки | Гинекомастия. |
| | С неизвестна честота | Безплодие, тератогенеза. |
| Нарушения на метаболизма и храненето | С неизвестна честота | Електролитни нарушения (хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипофосфатемия) |

*Съобщава се за повишен риск от белодробна токсичност при жени, лекувани с кондициониращи режими и НРСТ. Засега този повишен риск е описан за самото лечение, включително за кондициониращи режими без кармустин (напр. ТВ1 или бусульфандифосфамид) или с кармустин (ВЕАМ: кармустин, етопозид, цитарабин и мелфалан или СВV: циклофосфамид, кармустин и етопозид).

Описание на избрани нежелани реакции

Миелосупресия

Миелосупресията е много честа и започва 7—14 дни след приложението с възстановяване 42—56 дни след приложението. Миелосупресията е свързана с дозата и кумулативната доза и често е двуфазна.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Белодробна фиброза (с летален изход), белодробна инфилтрация

Белодробна токсичност е наблюдавана при до 30 % от пациентите. В случаите, когато белодробната токсичност е започнала рано (в рамките на 3 години от лечението), възникват белодробни инфилтрати и/или белодробна фиброза, някои от които са летални. Пациентите са на възраст между 22 месеца и 72 години. Рисковите фактори включват тютюнопушене, респираторни заболявания, съществуващи рентгенографски аномалии, последващо или съпътстващо торакално облъчване, както и комбинация с други активни вещества, които могат да причинят увреждане на белите дробове. Честотата на нежеланите реакции вероятно е свързана с дозата; кумулативни дози от 1 200—1 500 mg/m² са свързани с повишена вероятност от белодробна фиброза. По време на лечението трябва редовно да се провеждат тестове за белодробна функция (FVC, DLCO). Пациентите, които показват на изходно ниво <70 % от предвидения форсиран витален капацитет или дифузионния капацитет за въглероден оксид при тези изследвания, са изложени на особен риск.

При пациенти, приемали кармустин в детска възраст или юношество, са описани случаи на белодробна фиброза с много късно начало (до 17 години след лечението).

Дългосрочно проследяване на 17 пациенти, които са преживели мозъчни тумори в детството, показва, че 8 от тях са починали в следствие на белодробна фиброза. Два от тези 8 смъртни случая са настъпили през първите 3 години от лечението, а 6 от тях са настъпили 8—13 години след лечението. Медианата на възрастта на пациентите, починали по време на лечение, е 2,5 години (1—12 години), медианата на възрастта на пациентите с дълга преживяемост по време на лечението е 10 години (5—16 години). Всички пациенти на възраст под 5 години по време на лечението умират от белодробна фиброза; нито дозата на кармустин, нито допълнителна доза на винкристин или облъчване на гръбначния мозък оказват влияние върху леталния изход.

Всички останали преживели, които са могли да бъдат проследени, са диагностицирани с белодробна фиброза. Употребата на кармустин при деца и юноши < 18 години е противопоказана (вж. точка 4.3.).

Белодробната токсичност се проявява и в постмаркетинговата фаза като пневмонит и интерстициална белодробна болест. Пневмонит се наблюдава при дози >450 mg/m², а интерстициална белодробна болест се наблюдава при продължителна терапия и кумулативна доза >1 400 mg/m².

Еметогенен потенциал

Еметогенният потенциал е висок при дози >250 mg/m² и висок до умерен при дози ≤250 mg/m². Гаденето и повръщане са тежки и започват в рамките на 2—4 часа от приложението и продължават 4—6 часа.

Бъбречна токсичност

Бъбречната токсичност настъпва рядко, но възниква при кумулативни дози <1 000 mg/m².

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Основният симптом на интоксикация е миелосупресията. Освен това могат да се появят следните сериозни нежелани реакции: чернодробна некроза, интерстициален пневмонит, енцефаломиелит. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, алкилиращи средства, нитрозоуреини препарати, АТС код: L01AD01

Механизъм на действие

Кармустин е неспецифично антинеопластично средство от типа на нитрозоуреята, което повлиява фази на клетъчния цикъл и проявява туморна цитотоксичност чрез множество механизми. Като алкилиращо средство той може да алкилира реактивни места върху нуклеопротеини, като по този начин се намесва в синтеза на ДНК и РНК и репарацията на ДНК. Той е в състояние да образува кръстосани връзки в ДНК, които предотвратяват репликацията и транскрипцията на ДНК. В допълнение е известно, че кармустин карбамоилира лизинови остатъци на протеини, причинявайки необратима инактивация на ензими, включително на глутатион редуктаза. Карбамоилиращата активност на кармустин обикновено се счита за по-малко значима от алкилиращата активност при неговото въздействие върху тумори, но карбамоилирането може да служи за инхибиране на репарацията на ДНК.

Фармакодинамични ефекти

Антинеопластичната и токсична активност на кармустин може да се дължат на неговите метаболити. Кармустин и сходните с него нитрозоуреи са нестабилни във водни разтвори и спонтанно се разграждат до реактивни междинни продукти, които могат да алкилират и карбамоилират. Предполага се, че алкилиращите междинни съединения са отговорни за антитуморния ефект на кармустин. Въпреки това, има различни мнения относно ролята на карбамоилиращите междинни съединения като медиатори на биологичните ефекти на нитрозоуреите. От една страна се съобщава, че тяхната карбамоилираща активност допринася за цитотоксичните свойства на техните основни съединения чрез инхибиране на ензимите за репарация на ДНК. От друга страна се предполага, че карбамоилиращите междинни съединения може да спомагат за някои от токсичните ефекти на кармустин.

Кармустин лесно преминава кръвно-мозъчната бариера поради липофилната си природа.

Педиатрична популация

Кармустин Obvius не трябва да се използва при деца и юноши поради високия риск от белодробна токсичност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Интравенозно приложеният кармустин бързо се разгражда, без да се открива непроменено вещество след 15 минути. Поради добрата му липидна разтворимост и липсата на йонизация при физиологичното рН, кармустин преминава много добре през кръвно-мозъчната бариера. Нивата на радиоактивност в цереброспиналната течност са поне с 50 % по-високи от тези, измерени по същото време в плазмата. Кинетиката на кармустин при хората се характеризира с двукомпартиментен модел. След интравенозната инфузия в продължение на 1 час, плазменото ниво на кармустин спада по двуфазен начин. Полуживотът α е 1—4 минути, а полуживотът β е 18—69 минути.

Биотрансформация

Предполага се, че метаболитите на кармустин причиняват неговата антинеопластична и токсична активност.

Елиминирание

Приблизително 60—70 % от общата доза се екскретира в урината за 96 часа и около 10 % с издишания CO₂. Не е известно какво се случва с остатъка.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Кармустин е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове, и ембриотоксичен при зайци, при дозови нива, еквивалентни на дозата при хора. Кармустин повлиява фертилитета при мъжки плъхове при дози, по-високи от дозата при хора. Кармустин, при клинично значими дозови нива, е канцерогенен при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Няма помощни вещества.

Разтворител

Етанол, безводен.

6.2 Несъвместимости

Интравенозният разтвор е нестабилен в опаковки от поливинилхлорид. Всички пластмасови консумативи, които влизат в контакт с инфузионния разтвор на кармустин (напр. инфузионен набор и т.н.), трябва да бъдат от полиетиленова пластмаса без PVC, в противен случай трябва да се използват стъклени изделия.

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След реконституиране и разреждане

Разтворът трябва да се приложи в рамките на 3 часа след реконституиране и разреждане на продукта. Разтворът трябва да бъде защитен от светлина до края на приложението.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C—8°C).

Съхранявайте флакона и ампулата в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и допълнително разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах

Кафяв флакон от стъкло, хидролитичен клас I (50 ml) със светлосива 20 mm бромобутилова гумена запушалка и запечатан с тъмночервена, алуминиева отчупваща се капачка.

Разтворител

Прозрачна ампула от стъкло тип I (5 ml).

Една опаковка съдържа един флакон със 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор и една ампула с 3 ml разтворител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Кармустин прах за концентрат за инфузионен разтвор не съдържа консервант и не е предназначен като флакон за многократно прилагане. Реконституирането и допълнителните разреждания трябва да се извършват при асептични условия.

Лиофилизираният продукт не съдържа никакви консерванти и е подходящ само за една употреба. Лиофилизатът може да изглежда като фин прах, но работата с него може да го направи да изглежда по-тежък и сбит, отколкото прахообразен поради механичната нестабилност на лиофилизираната компактна маса. Наличието на маслен филм може да бъде признак за топене на лекарствения продукт. Такива продукти не се приемат за употреба поради риск от температурни отклонения до повече от 30°C. Този лекарствен продукт не трябва да се използва повече. Когато не сте сигурни дали продуктът е охладен правилно, трябва незабавно да проверите всеки флакон в картонената кутия. За потвърждение, дръжте флакона на ярка светлина.

Реконституиране и разреждане на праха за концентрат за инфузионен разтвор

Разтворете Кармустин (100 mg прах) с 3 ml от доставения стерилен, охладен разтворител етанол в първичната опаковка (кафяв стъклен флакон). Кармустин трябва да се разтвори напълно в етанол, преди да се добави стерилна вода за инжекции.

При асептични условия след това добавете 27 ml стерилна вода за инжекции към алкохолния разтвор. Концентрираният разтвор с обем 30 ml трябва да се смеси старателно. Реконституирането, както се препоръчва, води до бистър, безцветен до светложълт концентриран разтвор.

Концентрираният разтвор с обем 30 ml се разрежда незабавно чрез добавянето му към 500 ml 5 % инжекционен разтвор на глюкоза или 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) в стъклени опаковки. Разреденият разтвор от 530 ml (т.е. разтворът готов за употреба) трябва да се смеси в продължение на най-малко 10 секунди преди приложението. Готовият за употреба разтвор трябва да се приложи в продължение на 1—2 часа и приложението трябва да бъде завършено в рамките на 3 часа от реконституирането на продукта.

Приложението на инфузионния разтвор трябва да се извършва, като се използва полиетиленов инфузионен набор без PVC.

По време на приложение на лекарствения продукт, опаковката трябва да бъде от подходящ стъклен материал. Освен това готовият за употреба разтвор трябва да бъде защитен от светлина (напр. с помощта на алуминиево фолио, обвито около опаковката на готовия за употреба разтвор) и за предпочитане да се съхранява при температури под 20—22°C, тъй като Кармустин се разгражда по-бързо при по-високи температури.

Инфузията на Кармустин Obvius за по-малко от един час може да доведе до интензивна болка и парене на мястото на инжектиране (вж. точка 4.2).

Трябва да се съблюдават указанията за безопасна работа и изхвърляне на антинеопластичните средства.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1278/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 юли 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- 1. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- 2. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- 3. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- 4. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

1. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

European Pharma Hub Ltd
7000/9 hrsz, warehouse 15 and 16
Gyál, 2360
УНГАРИЯ

2. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

3. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

4. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кармустин Obvius 100 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор
кармустин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg кармустин.
След реконституиране и разреждане един ml разтвор съдържа 3,3 mg кармустин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Етанол. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон от 100 mg с прах
1 ампула от 3 ml с разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: Да се работи предпазливо. Да се избягва контакт на кожата с концентрат за инфузионен разтвор. Може да причини вродени дефекти.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След реконституиране/разреждане: Вижте листовката в опаковката за срока на годност на приготвеното лекарство.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.
Съхранявайте флакона и ампулата в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Трябва да се съблюдават указанията за безопасно изхвърляне на антинеопластичните средства.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1278/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ФЛАКОН С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кармустин Obvius 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

кармустин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg кармустин. След реконституиране и разреждане един ml разтвор съдържа 3,3 mg кармустин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
100 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: Работете предпазливо. Избягвайте контакт на кожата с концентрат за инфузионен разтвор. Може да причини вродени дефекти.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в охладено състояние.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Трябва да се съблюдават указанията за безопасно изхвърляне на антинеопластичните средства.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1278/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

АМПУЛА С РАЗТВОРИТЕЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Кармустин Obvius
етанол, безводен
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Предназначен само за реконституиране

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

В. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Кармустин Obvius 100 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор кармустин (carmustine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Кармустин Obvius и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде даден Кармустин Obvius
3. Как да използвате Кармустин Obvius
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Кармустин Obvius
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Кармустин Obvius и за какво се използва

Кармустин Obvius е лекарство, което съдържа кармустин. Кармустин принадлежи към група противоракови лекарства, известни като нитрозоуреи, които действат чрез забавяне на растежа на раковите клетки.

Като самостоятелно средство или в комбинация с други антинеопластични средства и/или други терапевтични мерки (лъчетерапия, хирургична операция), кармустин е ефективен при следните злокачествени неоплазми:

- мозъчни тумори (глиобластом, глиоми на мозъчния ствол, медулобластом, астроцитом и епендимом), метастази в мозъка;
- вторична терапия при неходжкинов лимфом и болест на Ходжкин;
- Тумори на стомашно-чревния тракт или тракта на храносмилателната система
- Злокачествен меланом (рак на кожата
- като кондициониращо лечение преди автоложна трансплантация на хематопоеични прогениторни клетки (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) при злокачествени хематологични заболявания (болест на Ходжкин/неходжкинов лимфом).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Кармустин Obvius

Не приемайте Кармустин Obvius:

- ако сте алергични към метотрексат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако страдате от потискане на образуването на кръвни клетки в костния мозък и броят на тромбоцитите, белите кръвни клетки (левкоцити) или червените кръвни клетки (еритроцити) е спаднал поради химиотерапия или по други причини;
- ако страдате от по-висока степен на бъбречна недостатъчност;
- при деца и юноши;
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Кармустин Obvius.

Основната нежелана реакция на това лекарство е късно потискане на костния мозък, което може да се прояви като умора, кървене от кожата и лигавиците, както и инфекции, и треска поради промени в кръвта. Поради това Вашият лекар ще проследява кръвната картина ежеседмично поне 6 седмици след прилагането на дозата. При препоръчителната дозировка курсовете на лечение с Кармустин Obvius няма да се прилагат по-често, от на всеки 6 седмици. Дозата ще бъде потвърдена с кръвната картина.

Преди започване на лечението функцията на черния дроб, белите дробове и бъбреците Ви ще бъде изследвана и ще бъде наблюдавана редовно по време на лечението.

Тъй като употребата на Кармустин Obvius може да доведе до увреждане на белите дробове, преди началото на лечението ще се направи рентгеново изследване на областта на гръдния кош и изследване на белодробната функция (вижте също точка „Възможни нежелани реакции“).

Лечението с високи дози Кармустин Obvius (до 600 mg/m²) се провежда само в комбинация с последваща трансплантация на стволови клетки. Такава по-висока доза може да увеличи честотата на възникване на токсичност на белите дробове, бъбреците, черния дроб, сърцето и стомашно-чревния тракт, както и инфекции и нарушения в електролитния баланс (ниски нива на калий, магнезий, фосфат), или тежестта им.

При лечение с химиотерапевтични средства може да се появи болка в стомаха (неутропеничен ентероколит) като свързано с терапията нежелано събитие.

Вашият лекар ще говори с Вас относно възможността от увреждане на белите дробове и алергични реакции, и техните симптоми. Ако възникнат такива симптоми, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар (вижте точка 4).

Деца и юноши

Кармустин Obvius не трябва да се използва при деца и юноши на възраст <18 години.

Други лекарства и Кармустин Obvius

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта, например:

- Фенитоин, използван при епилепсия
- Дексаметазон, използван като противовъзпалително и имunosупресивно средство
- Циметидин, използван за стомашни проблеми като лошо храносмилане
- Дигоксин, използван, ако имате нарушен сърдечен ритъм
- Мелфалан, противораково лекарство

Кармустин Obvius и алкохол

Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефекта на други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност, кърмене и фертилитет

Кармустин Obvius не трябва да се използва по време на бременност, тъй като може да навреди на нероденото Ви бебе. Следователно това лекарство обикновено не трябва да се

прилага при бременни жени. Ако се използва по време на бременност, пациентката трябва да е наясно с потенциалния риск за нероденото бебе. На жените с детороден потенциал се препоръчва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато се лекуват с това лекарство и за период от поне 6 месеца след лечението.

Пациентите от мъжки пол трябва да използват подходящи методи на контрацепция, докато се лекуват с Кармустин Obvius и за период от поне 6 месеца след лечението, за да предотвратят бременност на партньорките си.

Кърмене

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство и до 7 дни след лечението. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Шофиране и работа с машини

Кармустин Obvius не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, преди да шофирате или работите с инструменти или машини, тъй като количеството алкохол в това лекарство може да наруши способността Ви да шофирате или да работите с машини.

Кармустин Obvius съдържа етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа 2,4 g алкохол (етанол) на флакон, което е еквивалентно на 25,92 g на максимална доза (10 об.%). Количеството алкохол в максималната доза (600 mg/m² при пациент с тегло 70 kg) от това лекарство е еквивалентно на 648 ml бира или 259 ml вино.

Количеството алкохол в това лекарство може да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини. Това е така, защото алкохолът може да повлияе на преценката Ви и бързината на реакциите Ви.

Ако имате епилепсия или проблеми с черния дроб, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефектите на други лекарства. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства.

Ако сте бременна, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Ако сте зависими от алкохол, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

3. Как да използвате Кармустин Obvius

Кармустин Obvius ще Ви се прилага винаги от медицински специалист с опит в употребата на противоракови лекарства.

Възрастни

Дозировката се определя от Вашето заболяване, размер на тялото и отговор на лечението. Обикновено се прилага поне на всеки 6 седмици. Препоръчителната доза Кармустин Obvius като единично средство при нелекувани преди това пациенти е 150 до 200 mg/m² интравенозно на всеки 6 седмици. Лекарството може да бъде прилагано като единична доза или разделено на ежедневни инфузии, като 75 до 100 mg/m² в два последователни дни. Дозата също така зависи от това дали Кармустин Obvius се прилага с други противоракови лекарства.

Дозите ще се адаптират според начина, по който се повлиявате от лечението.

Препоръчителната доза Кармустин Obvius, приложен в комбинация с други химиотерапевтични средства преди трансплантация на хематопоетични прогениторни клетки, е 300 – 600 mg/m² интравенозно.

Кръвната Ви картина ще се проследява често, за да се избегне токсичност за костния мозък, а дозата ще се адаптира, ако е необходимо.

Път на въвеждане

След реконституиране и разреждане Кармустин Obvius се прилага във вена, капково (интравенозно) в продължение на един до два часа, защитено от светлина. Продължителността на инфузията не трябва да бъде по-малка от един час, за да се избегне паренето и болката в мястото на инжектиране. Мястото на инжектиране се наблюдава по време на приложението.

Продължителността на лечението се определя от лекаря и може да варира за всеки пациент.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Кармустин Obvius

Тъй като лекар или медицинска сестра ще Ви прилагат това лекарство, е малко вероятно да получите неправилна доза. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви притеснения относно количеството на лекарството, което сте получили.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на лекарството, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте веднага Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните признаци:

Внезапен задух, затруднено дишане, подуване на клепачите, лицето или устните, обрив или сърбеж (особено засягащи цялото Ви тяло) и ако усетите, че ще припаднете. Това може да са признаци на тежка алергична реакция.

Кармустин Obvius може да причини следните нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Забавена миелосупресия (намаляване на кръвните клетки в костния мозък), с което се увеличава вероятността от инфекции, ако е намален броят на белите кръвни клетки;
- Атаксия (липса на доброволна координация на мускулните движения);
- Замаяност;
- Главоболие;
- Преходно зачервяване на окото, замъглено виждане поради кървене от ретината;
- Хипотония (понижаване на кръвното налягане);
- Флебит (възпаление на вените), свързан с болка, подуване, зачервяване, чувствителност;
- Респираторни нарушения (нарушения, свързани с белите дробове) с проблеми с дишането;

Това лекарство може да причини тежки (вероятно летални) белодробни увреждания. Увреждането на белите дробове може да възникне години след лечението. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми: задух, постоянна кашлица, гръдна болка, постоянна слабост/отпадналост.

- Тежко гадене и повръщане;
- Когато се използва на кожата, възпаление на кожата (дерматит);
- Случайният контакт с кожата може да причини преходна хиперпигментация (потъмняване на част от кожата или ноктите).

Чести (възможно е да засегнат до 1 на 10 души)

- Остри левкемии и дисплазии на костния мозък (анормално развитие на костния мозък). Симптомите може да включват кървене от венците, болки в костите, повишена температура, чести инфекции, често или сериозно кървене от носа, подутини, причинени от подути лимфни възли във и около врата, подмишниците, корема или слабините, бледа кожа, задух, слабост, умора или обща липса на енергия;
- Анемия (намалване на количеството червени кръвни клетки в кръвта);
- Енцефалопатия (мозъчно заболяване). Симптомите могат да включват мускулна слабост в една област, трудно вземане на решения или лоша концентрация, неволно потреперване, треперене, трудност при говорене или преглъщане, припадъци;
- Анорексия;
- Констипация;
- Диария;
- Възпаление на устата и устните (стоматит);
- Обратима чернодробна токсичност при терапия с високи дози. Това може да доведе до повишаване на чернодробните ензими и билирубин (установени при кръвни изследвания);
- Алоpecia (загуба на коса);
- Зачервяване на кожата;
- Реакции на мястото на инжектиране

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Венооклузивно заболяване (прогресивно запушване на вените), при което много малки (микроскопични) вени в черния дроб са блокирани. Симптомите могат да включват: събиране на течности в корема, увеличен далак, сериозно кървене на хранопровода, пожълтяване на кожата и бялото на очите;
- Проблеми с дишането, причинени от интерстициална фиброза (с по-ниски дози);
- Бъбречни проблеми;
- Гинекомастия (растеж на гърдите при мъже)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка на честотата).

- Мускулна болка;
- Припадъци (гърчове), включително епилептичен статус;
- Увреждане на тъканите поради протичане в областта на инжектиране;
- Безплодие;
- Установено е, че кармустин оказва неблагоприятно влияние върху развитието на неродените бебета;
- Електролитни нарушения (и нарушения на електролитното равновесие (ниски нива на калий, магнезий, фосфат в кръвта)).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Кармустин Obvius

Това лекарство ще се съхранява от Вашия лекар или медицински специалист.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C—8°C).

Съхранявайте флакона и ампулата в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След реконституиране и разреждане

След реконституиране Кармустин Obvius е стабилен в продължение на 3 часа, съхраняван в стъклен съд и защитен от светлина.

Разтворът трябва да се приложи в рамките на 3 часа след реконституиране и разреждане на продукта. Разтворът трябва да бъде защитен от светлина до края на приложението.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Кармустин Obvius

- Активното вещество е кармустин.
Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg кармустин.
След реконституиране и разреждане един ml разтвор съдържа 3,3 mg кармустин.
- Помощни вещества:
- Прах: Няма помощни вещества.
- Разтворител: Етанол, безводен.

Как изглежда Кармустин Obvius и какво съдържа опаковката

Кармустин Obvius е прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор.

Прахът е бял до почти бял прах, който се предлага в кафяв стъклен флакон.
Разтворителят е безцветна бистра течност, която се предлага в прозрачна стъклена ампула.

Една опаковка Кармустин Obvius съдържа един флакон със 100 mg прах и една ампула с 3 ml разтворител.

Притежател на разрешението за употреба

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Нидерландия

Производител

European Pharma Hub Ltd.
2360 Gyál, 7000/9 hrsz.
Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien, Hrvatska,
Italia, Κύπρος,**

**Nederland
BModesto B.V.**

**Luxembourg/Luxemburg,
Magyarország, Malta, România,
Slovenija, Slovenská republika**
Obvius Investment B.V.
The Netherlands

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Тази информация представлява кратко описание на подготовката и/или работата, несъвместимостите, дозировката на лекарството, мерките при предозиране или за проследяване, и лабораторните изследвания, основани на настоящата КХП.

Кармустин Obvius прах за концентрат за инфузионен разтвор не съдържа консервант и не е предназначен за флакон за многократна доза. Реконституирането и допълнителните разреждания трябва да се извършват при асептични условия.

Когато спазвате препоръчаните условия за съхранение, е възможно да се избегне разграждането на неотворените флакони до датата на изтичане на срока на годност, посочена върху опаковката.

Сухият замразен продукт не съдържа никакви консерванти и е подходящ само за една употреба. Лиофилизатът може да се появи като фин прах, манипулацията обаче може да го направи да изглежда по-тежък и сбит лиофилизат, отколкото като прахообразен лиофилизат поради механичната нестабилност на изсушената чрез замразяване маса. Наличието на маслен филм може да бъде индикация за топене на лекарствения продукт. Такива продукти не се приемат за употреба поради риск от температурни отклонения до повече от 30°C. Този лекарствен продукт не трябва да се използва повече. Когато не сте сигурни дали продуктът е адекватно охладен, трябва незабавно да проверите всеки флакон в картонената кутия. За потвърждение задръжте флакона на ярка светлина.

Реконституиране и разреждане на праха за концентрат за инфузионен разтвор:

Разтворете 100 mg Кармустин прах за концентрат за инфузионен разтвор с 3 ml от доставения стерилен охладен етанолов разтворител в първичната опаковка (флакон от кафяво стъкло). Кармустин трябва да се разтвори напълно в етанол, преди да се добави стерилна вода за инжекции. След това добавете асептично 27 ml стерилна вода за инжектиране към алкохолния разтвор. 30-милилитровият концентриран разтвор трябва да се смеси старателно. Реконституирането, както се препоръчва, води до ясен, безцветен до светложълт концентриран разтвор.

30-милилитровият концентриран разтвор се разрежда незабавно чрез добавянето му към 500 ml инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) или 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) в стъклени опаковки. Разределеният разтвор от 530 ml (т.е. разтворът готов за употреба) трябва да се смеси най-малко 10 секунди преди приложението.

РН и осмоларитет на готовите за инфузия разтвори:

pH от 4.0 до 5.0 и 385-397 mOsm/l (ако е разреден с инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml [5%]) и

pH 4.0 до 6.8 и 370-378 mOsm/l (ако е разреден в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml [0.9 %]).

Начин на приложение

Разтвореният и разреден разтвор (т.е. готовият за употреба разтвор) трябва да се прилага интравенозно и трябва да се прилага интравенозно капково в продължение на един до два часа и приложението трябва да завърши в рамките на 3 часа след реконституиране/разреждане на лекарствения продукт. Приложението на инфузията трябва да се извършва, като се използва полиетиленов инфузионен комплект без PVC. По време на прилагането на лекарствения продукт, опаковката трябва да бъде от подходящо стъклено изделие. Освен това готовите за употреба разтвори трябва да бъдат защитени от светлина (напр. с помощта на алуминиево фолио, обвито около опаковката на готовия за употреба разтвор) и за предпочитане да се съхраняват при температури под 20-22°C, тъй като кармустин се разгражда по-бързо при по-високи температури.

Приложението на инфузията трябва да се извършва, като се използва полиетиленов инфузионен комплект без PVC.

Инфузията на Кармустин Obvius за по-кратки периоди от време може да доведе до интензивна болка и парене на мястото на инжектиране. Мястото на инжектиране трябва да се следи по време на приложението.

Трябва да се съблюдават указанията за безопасна работа и изхвърляне на антинеопластичните средства.

Дозировка и лабораторни изследвания

Първоначални дози

Препоръчителната доза Кармустин Obvius като единично средство при нелекувани преди това пациенти е 150 до 200 mg/m² интравенозно на всеки 6 седмици. Лекарството може да бъде прилагано като единична доза или разделено на ежедневни инфузии, като 75 до 100 mg/m² в два последователни дни.

Когато Кармустин Obvius се използва в комбинация с други миелосупресивни лекарствени продукти или при пациенти, при които резервът от костен мозък е изчерпан, дозите трябва да се адаптират според хематологичния профил на пациента, както е показано по-долу.

Наблюдение и последващи дози

Не трябва да се прилага повторен курс с Кармустин Obvius, докато циркулиращите кръвни елементи не се върнат до приемливи нива (тромбоцити над 100 000/mm³, левкоцити над 4 000/mm³), и това обикновено отнема шест седмици. Кръвната картина трябва да се проследява често и повторни курсове не трябва да се прилагат по-рано от шест седмици поради забавена хематологична токсичност.

Дозите след началната доза трябва да се адаптират в зависимост от хематологичния отговор на пациента към предходната доза както при монотерапия, така и при комбинирана терапия с други миелосупресивни лекарствени продукти. Следната схема се предлага като ръководство за регулиране на дозата:

| <i>Надир след предшестваща доза</i> | | <i>Процент на предходната доза, която трябва да бъде приложена</i> |
|-------------------------------------|----------------------------------|--|
| <i>Левкоцити/mm³</i> | <i>Тромбоцити/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% |

В случаите, когато надирът след първоначалната доза не попада в същия ред за левкоцитите и тромбоцитите (например левкоцити >4 000 и тромбоцити <25 000), трябва да се използва стойността на най-ниския процент на предходната доза (например тромбоцити <25 000 и след това трябва да се приложи 50 % от предходната доза).

Няма ограничения за периода на прилагане на терапията с кармустин. В случай че туморът остане нелечим или се появят сериозни или непоносими нежелани реакции, терапията с кармустин трябва да бъде прекратена.

Кондициониращо лечение преди НРСТ

Кармустин се прилага в доза 300 – 600 mg/m² интравенозно в комбинация с други химиотерапевтични средства при пациенти със злокачествени хематологични заболявания преди НРСТ.

Специални популации

Педиатрична популация

Кармустин не трябва да се използва при деца на възраст <18 години поради съображения за безопасност.

Хора в старческа възраст

Изборът на дозата при пациент в старческа възраст трябва да бъде предпазлив, като обикновено започва от най-ниския край на дозовия диапазон, като отразява по-голямата честота на понижена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция и съпътстващото заболяване или терапията с други лекарствени продукти. Тъй като при пациентите в старческа възраст е по-вероятно да е налице намалена бъбречна функция, трябва да се внимава при избора на трябва да се наблюдава дозата и скоростта на гломерулна филтрация, като дозата се намалява според нея.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане дозата на Кармустин Obvius трябва да се намали, ако скоростта на гломерулната филтрация се понижи.

Съвместимост/Несъвместимост с опаковки

Интравенозният разтвор е нестабилен в опаковки от поливинил хлорид. Всяка пластмаса, която влиза в контакт с инфузионния разтвор на кармустин (напр. комплект за инфузия и т.н.), трябва да бъде полиетиленова пластмаса без PVC, в противен случай трябва да се използват стъклени изделия.