

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carmustine Obvius 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal sisaldab 100 mg karmustiini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist (vt lõik 6.6) sisaldab 1 ml lahust 3,3 mg karmustiini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ampull lahustiga sisaldab 3 ml veevaba etanooli (mis vastab 2,37 g).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni peaaegu valge pulber või lüofilisaat.

Lahusti: värvitu läbipaistev vedelik.

Kasutuskõlbliku infusioonilahuse pH ja osmolaarsus on järgmised:

pH 4,0–5,0 ja 385–397 mOsm/l (lahjendamisel glükoosi 50 mg/ml [5%] süstelahuses) ja

pH 4,0–6,8 ja 370–378 mOsm/l (lahjendamisel naatriumkloriidi 9 mg/ml [0,9%] süstelahuses).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Carmustine monoteraapiana või kombinatsioonis muude antineoplastiliste ainetega ja/või muude teraapiavormidega (kiiritusravi, operatsioon) on efektiivne järgmiste pahaloomuliste kasvajate korral:

- ajutuumorid (glioblastoom, ajutüve glioomid, medulloblastoom, astrotsütoom ja ependüümoom), ajumetastaasid;
- mitte-Hodgkini lümfoomi ja Hodgkini lümfoomi teise valiku ravina;
- gastrointestinaalsed kasvajakud;
- pahaloomuline melanoom kombinatsioonis teiste kasvajakudaste ravimitega;
- pahaloomuliste hematoloogiliste haiguste (Hodgkini lümfoom / mitte-Hodgkini lümfoom) korral enne autoloogset vereloome eellasrakkude siirdamist ettevalmistava ravina.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Carmustine Obviust peavad manustama ainult kemoteraapia kogemusega spetsialistid asjakohase meditsiinilise järelevalve all.

Annustamine

Algannused

Eelnevalt ravimata patsientidel on Carmustine Obviuse soovitatav annus monoterapia korral 150...200 mg/m² intravenoosselt iga 6 nädala tagant. Selle võib anda üksikannusena või jaotada igapäevasteks infusioonideks nagu 75...100 mg/m² kahel järjestikusel päeval.

Kui Carmustine Obviust kasutatakse koos teiste müelosupressiivsete ravimpreparaatidega või patsientidel, kelle luuüdi reserv on ammendunud, tuleb annuseid reguleerida vastavalt patsiendi hematoloogilisele profiilile, nagu on näidatud allpool.

Jälgimine ja järgnevad annused

Carmustine Obviuse korduskuuri ei tohi teha, kuni on taastunud ringleva vere elementide aktsepteeritav tase (trombotsüüdid üle 100 000/mm³, leukotsüüdid üle 4000/mm³); tavaliselt toimub see kuue nädala jooksul. Tihti tuleb jälgida verenäitajaid ja viivitusega tekkiva hematoloogilise toksilisuse tõttu ei tohi teha korduskuure enne kuut nädalat.

Nii monoterapias kui ka kombinatsioonravis teiste müelosupressiivsete ravimpreparaatidega tuleb algannusele järgnevat annuseid kohandada vastavalt patsiendi hematoloogilisele vastusele eelnevale annusele. Järgmine plaan on soovituslik annuse kohandamise juhis:

Tabel 1

<i>Madalaim väärtus pärast eelnevat annust</i>		<i>Manustatav eelneva annuse protsent</i>
<i>Leukotsüüdid/mm³</i>	<i>Trombotsüüdid/mm³</i>	
>4000	>100 000	100%
3000...3999	75 000...99 999	100%
2000...2999	25 000...74 999	70%
<2000	<25 000	50%

Kui madalaim väärtus pärast algannust ei lange leukotsüütide ja trombotsüütide osas samale reale (nt leukotsüüdid > 4000 ja trombotsüüdid < 25 000), tuleb kasutada väärtust, millele on antud eelannuse väikseim protsent (nt trombotsüüdid < 25 000, anda maksimaalselt 50% eelannusest).

Karmustiinravi rakendamise perioodile piiranguid ei ole. Kui tuumor on endiselt ravimatu või ilmnevad rasked või talumatud kõrvaltoimed, tuleb karmustiinravi lõpetada.

Vereloom eellasrakkude siirdamisele eelnev seisundit parandav ravi

300...600 mg/m² karmustiini kombinatsioonis muude kemoterapeutikumidega manustatakse intravenoosselt pahaloomuliste hematoloogiliste haigustega patsientidele enne vereloom eellasrakkude siirdamist .

Patsientide erirühmad

Lapsed

Karmustiin on vastunäidustatud lastele ja noorukitele vanuses <18 aastat (vt lõik 4.3).

Eakad

Üldjuhul tuleb olla eaka patsiendi annuse valimisel ettevaatlik, alustades tavaliselt annusevahemiku madalamast otsast maksa-, neeru- või südamentalitlushäirete suurema esinemissageduse tõttu, arvestades kaasnevat haigust või ravi teiste ravimpreparaatidega. Et eakatel patsientidel on vähenenud neerutalitluse tõenäosus suurem, tuleb olla annuse valimisel ettevaatlik ja jälgida glomerulaarfiltratsiooni kiirust ning vähendada vastavalt sellele annust.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb vähendada Carmustine Obviuse annust, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus on langenud.

Manustamisviis

Carmustine Obvius on manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise järel ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks.

Pulbri lahustamisel kaasasoleva lahustiga tuleb lahuse valmistamiseks lisada täiendavalt 27 ml süstevett. Soovitav lahustamine ja lahjendamine annab läbipaistva, värvitu kuni helekollase põhilahuse, mida tuleb edasi lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega.

Tekkinud kasutusvalmis infusioonilahus tuleb seejärel viivitamatult manustada tilgutiga veeni ühe kuni kahe tunni jooksul valguse eest kaitstuna. Infusioon ei tohi kesta vähem kui üks tund, vastasel juhul põhjustab see süstekohas põletustunnet ja valu. Süstitavat piirkonda tuleb manustamise ajal jälgida.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste nitrosouureate või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.
Luuüdi raske depressioon.
Raske (lõppstaadiumi) neerupuudulikkus.
Lapsed ja noorukid
Imetamine

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

On teatatud, et pulmonaalne toksilisus, mida iseloomustavad kopsuinfiltraadid ja/või fibroos, esineb sagedusega kuni 30%. See võib esineda ravi järel 3 aasta jooksul ja näib olevat seotud kumulatiivsete annustega 1200...1500 mg/m², mida seostatakse kopsufibroosi suurema tõenäosusega. Riskitegurid hõlmavad suitsetamist, olemasolevat hingamisteede häiret, varasemaid normist erinevaid radiograafialeid, järjestikust või samaaegset rindkere kiiritust ja seost teiste kopsukahjustusi põhjustavate ainetega. Enne ravi algust tuleb teha kopsutalitluse uuringud ja rindkere röntgenuuring ning lisaks sagedased kopsutalitluse analüüsid ravi ajal. Patsiendid, kelle ravi alguse näitaja on alla 70% ennustatavast forsseeritud vitaalkapatsiteedist (*forced vital capacity*, FVC) või süsinikmonooksiidi difusioonivõimest (*carbon monoxide diffusing capacity*, DLCO), on eriti ohustatud.

On leitud, et naissoost patsientide jaoks kaasneb ettevalmistava ravi ja vereloome eellasrakkude siirdamist sisaldava raviga suurenenud pulmonaalse toksilisuse risk. Siiani on seda suurenenud riski kirjeldatud ravi endaga kaasnevaks, sh ettevalmistava raviga, mis ei sisalda karmustiini (nt TBI või busulfaan-tsüklofosfamiid) või mis sisaldavad karmustiini (BEAM ehk karmustiin, etoposiid, tsütarabiin ja melfalaan või CBV ehk tsüklofosfamiid, karmustiin ja etoposiid).

Uuringud on näidanud, et suureannuseline ravi karmustiiniga (eriti annusega 600 mg/m²) enne vereloome tüvirakkude siirdamist suurendab pulmonaalse toksilisuse esinemise riski ja raskusastet. Seega tuleb patsientide puhul, kellel esineb muid pulmonaalse toksilisuse riske, kaaluda karmustiini kasutamise kasulikkust võrreldes riskidega.

Suureannuselise karmustiiniga ravi korral suureneb infektsioonide, südame-, maksa-, seedetrakti- ja neerutoksilisuse, närvisüsteemihaiguste ja elektrolüütide ebanormaalse taseme (hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpofosfateemia) esinemise risk ja nende raskusaste.

Kaasuvate haiguste ja halvema haigusseisundiga patsientidel on kõrvalnähtude tekkeks suurem risk. Eriti tuleb seda arvestada eakate patsientide puhul.

Maksa- ja neerutalitlust tuleb kontrollida ka enne ravi ning jälgida korrapäraselt ravi ajal (vt lõik 4.8).

Kemoterapeutikumide kasutava ravi ajal võib raviga kaasuva kõrvalnähtuna ilmned neutropeeniline enterokoliit.

Karmustiin on rottidele ja hiirtele kehapindala alusel soovitatavast inimannusest väiksema annuse manustamisel kantserogeenne (vt lõik 5.3).

Luuüditoksilisus on karmustiini sage ja raske toksiline kõrvaltoime. Vähemalt kuue nädala jooksul pärast annuse manustamist tuleb tihti teha täielik vereanalüüs. Kui ringlevate trombotsüütide, leukotsüütide või erütrotsüütide arv on vähenenud eelmise kemoterapia tõttu või muul põhjusel, tuleb annust kohandada; vt tabel 1, lõik 4.2. Maksa-, neeru- ja kopsutalitlust tuleb kontrollida ning jälgida ravi ajal regulaarselt (vt lõik 4.8). Carmustine Obviuse kordusannuseid ei tohi anda sagedamini kui iga kuue nädala tagant. Karmustiini luuüditoksilisus on kumulatiivne ja seega tuleb kaaluda annuse kohandamist vastavalt eelnevate annuste järgse vereanalüüsi madalaima väärtuse alusel (vt lõik 4.2).

Karmustiini otsest manustamist unearterisse peetakse eksperimentaalseks ja seda on seostatud okulaarse toksilisusega.

Ravimi 600 mg/mg² annuse manustamise (täiskasvanule kehakaaluga 70 kg) tulemusel on etanooli plasmakontsentratsioon 370 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 61,7 mg 100 ml-s. Täiskasvanul, kes on joonud klaasi veini või 500 ml õlut, on veres alkoholi kontsentratsioon tõenäoliselt ligikaudu 50 mg 100 ml-s. Koosmanustamine ravimitega, mis sisaldavad nt propüleenglükooli või etanooli, võib põhjustada etanooli kuhjumist ja kõrvaltoimete teket. Kuna ravimit manustatakse tavaliselt aeglaselt 6 tunni jooksul, võib alkoholi toime olla vähene.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fenütoiin ja deksametasoon

Kombineeritult kemoterapeutikumidega võib eeldada epilepsiaravimite vähenenud aktiivsust.

Tsimetidiin

Samaaegne kasutamine tsimetidiiniga põhjustab karmustiini viivitusega ilmnevat, suurt, kahtlustatavat, suurenenud toksilist toimet (karmustiini metabolismi inhibeerimise tõttu).

Digoksiin

Samaaegne kasutamine digoksiiniga põhjustab digoksiini viivitusega ilmnevat, mõõdukat, kahtlustatavat, vähenenud toimet (digoksiini metabolismi inhibeerimise tõttu).

Melfalaan

Samaaegsel kasutamisel melfalaaniga kaasneb pulmonaalse toksilisuse suurenenud risk.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased meetmed meestel ja naistel

Naised peavad kasutama ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist rasedumise vältimiseks tõhusaid rasedumisvastaseid vahendeid.

Meespatsientidele tuleb soovitada sobivate rasedumisvastaste vahendite kasutamist karmustiinravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist.

Rasedus

Karmustiini ei tohi manustada rasedatele patsientidele. Kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole tõendatud ja seega tuleb kasulikkuse vs toksilisuse riski hoolikalt kaaluda. Karmustiin on embrüotoksiline rottidele ja küülikutele ning teratogeenne rottidele, kui seda antakse inimannusega võrdsetes annustes (vt lõik 5.3). Kui Carmustine Obviust kasutatakse raseduse ajal või kui patsient Carmustine Obviuse võtmise (saamise) ajal rasestub, tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas karmustiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Carmustine Obvius on vastunäidustatud imetamise ajal ja kuni seitse päeva pärast ravi (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Karmustiin võib kahjustada meeste viljakust. Mehi tuleb teavitada võimalikust viljatuse riskist ja enne karmustiinravi tuleb nõustada viljatuse/pereplaneerimise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Carmustine Obvius ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski tuleb arvesse võtta võimalust, et nendes ravimites sisalduv alkoholikogus võib pärssida autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Tabel sisaldab kõrvaltoimeid, mis ilmnesid ravimpreparaadiga ravimise ajal, kuid millel ei ole ravimpreparaadiga tingimata põhjuslikku seost. Et kliinilised uuringud tehakse väga spetsiifilistes tingimustes, ei tarvitse ilmnenuid kõrvaltoimete määrad kajastada kliinilises praktikas täheldatavaid määrasid. Üldjuhul on kõrvaltoimed hõlmatud, kui neist teatas enam kui 1% patsientidest ravimi monograafias või kesketes uuringutes ja/või kui otsustati, et need on kliiniliselt olulised. Kui platseebokontrolliga uuringute andmed on saadaval, on kõrvaltoimed hõlmatud, kui esinemissagedus on ravirühmas $\geq 5\%$ kõrgem.

Kõrvaltoimete tabel

Järgmine tabel sisaldab karmustiini kõrvaltoimeid, mis on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduste konventsiooni alusel raskusastme vähenemise järjekorras: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Sage	Äge leukeemia, luuüdi düsplaasia – pärast pikaajalist kasutust.
Vere ja lümfisüsteemi häired		
	Väga sage	Müelosupressioon.

	Sage	Aneemia.
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Ataksia, peapööritus, peavalu.
	Sage	Entsefalopaatia (suureannuseline ravi ja annuse piiramine).
	Teadmata	Lihavalu, <i>status epilepticus</i> , krambihood, <i>grand mal</i> -epilepsiahood.
Silma kahjustused	Väga sage	Okulaarne toksilisuse, ajutine konjunktivi punetus ja hägune nägemine võrkkesta verejooksu tõttu.
Südame häired	Väga sage	Hüpotensioon lahusti alkoholisisalduse tõttu (suureannuseline ravi).
	Teadmata	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Flebiit.
	Harv	Veno-oklusiivne haigus (suureannuseline ravi).
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Pulmonaalne toksilisuse, interstitsiaalne fibroos (pikaajaline ravi ja kumulatiivne annus).* Pneumoniit.
	Harv	Interstitsiaalne fibroos (väiksemate annustega).
Seedetrakti häired	Väga sage	Emetogeenne potentsiaal. Iiveldus ja oksendamine – tugev.
	Sage	Anoreksia, kõhukinnisus, kõhulahtisus, stomatiit.
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Pöörduv maksatoksisus, ilmneb viivitusega kuni 60 päeva pärast manustamist (suureannuseline ravi ja annuse piiramine), ilmneb järgmisel kujul: - bilirubiin, pöörduv suurenemine - aluseline fosfataas, pöörduv suurenemine - SGOT, pöörduv suurenemine.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Dermatiit paiksel kasutamisel paraneb, kui vähendada liitravimi kontsentratsiooni, ajutine hüperpigmentatsioon juhuslikul kokkupuutel nahaga.
	Sage	Alopeetsia, punetus (lahusti alkoholisisalduse tõttu; suureneb manustamisajaga < 1...2 h), süstekoha reaktsioon.

	Teadmata	Ekstrasatsioonid oht: velle tekitav aine.
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Neerutoksilisus.
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Günekomastia.
	Teadmata	Viljatus, teratogeensus.
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata	Elektrolüütide ebanormaalne tase (hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpofosfateemia)

* On leitud, et naissoost patsientide jaoks kaasneb ettevalmistava ravi ja vereloome eellasrakkude siirdamist sisaldava raviga suurenenud pulmonaalse toksilisuse risk. Siiani on seda suurenenud riski kirjeldatud ravi endaga kaasnevaks, sh ettevalmistavate ravidega, mis ei sisalda karmustiini (nt TBI või busulfaan-tsüklofosfamiid) või mis sisaldavad karmustiini (BEAM ehk karmustiin, etoposiid, tsütarabiin ja melfalaan või CBV ehk tsüklofosfamiid, karmustiin ja etoposiid).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

Müelosupressioon on väga sage ja algab 7...14 päeva pärast manustamist; taastumine 42...56 päeva manustamisest. Müelosupressioon on seotud annuse ja kumulatiivse annusega ning on tihti bifaasiline.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Kopsufibroos (fataalne), kopsuinfiltatsioon

Pulmonaalset toksilisust on täheldatud kuni 30%-l patsientidest. Kui pulmonaalne toksilisus algas vara (3 raviala jooksul), esines kopsuinfiltate ja/või kopsufibroos, millest mõni juhtum lõppes surmaga. Patsiendid olid vanuses 22 kuud kuni 72 aastat. Riskitegurid hõlmavad suitsetamist, olemasolevat hingamisteede haigust, varasemaid normist erinevaid radiograafialeid, järjestikust või samaaegset rindkere kiiritust ja koosmanustamist teiste toimeainetega, mis võivad põhjustada kopsukahjustusi. Kõrvaltoimete esinemissagedus on tõenäoliselt seotud annusega; kumulatiivseid annuseid 1200...1500 mg/m² seostatakse kopsufibroosi suurema tõenäosusega. Ravi ajal tuleb teha korrapäraselt kopsutalitluse analüüse (FVC, DLCO). Patsiendid, kelle ravi alguse näitaja on < 70% ennustatavast forseeritud vitaalkapatsiteedist või süsinikmonoksiidi difusioonivõimest, on eriti ohustatud.

Lapsepõlves või noorukieas karmustiini saanud patsientidel on kirjeldatud äärmiselt pika viivitusega ilmnevat kopsufibroosi (kuni 17 aastat pärast ravi).

Lapsepõlves pärast ajutuumoreid ellujäänud 17 patsiendi pikaajaline järelvaatlus näitas, et neist 8-l tekkis kopsufibroos. Kaks 8 surmajuhtumist esines esimese 3 raviala jooksul ja 6 esines 8...13 aastat pärast ravi. Ravil olles surnud patsientide mediaanvanus oli 2,5 aastat (1...12 aastat); ravil olnud pikaajaliste ellujäänute mediaanvanus oli 10 aastat (5...16 aastat). Kõik patsiendid, kes olid ravi ajal alla 5 aasta vanused, surid kopsufibroosi; karmustiiniannus ega täiendav vinkristiiniannus ega seljaaju kiiritusravi ei mõjutanud fataalset lõpptulemust.

Kõikidel teistel ellujäänutel, keda sai kaasata järelkontrolli, diagnoositi kopsufibroos. Karmustiin on vastunäidustatud lastele ja noorukitele vanuses <18 aastat (vt lõik 4.3).

Pulmonaalne toksilisus ilmnes ka turuletuleku järgses faasis pneumoniidi ja interstitsiaalse kopsuhaigusena. Pneumoniiti täheldatakse annustega > 450 mg/m² ja interstitsiaalset kopsuhaigust täheldatakse pikaajalise ravi ja kumulatiivse annusega > 1400 mg/m².

Emetogeenne potentsiaal

Emetogeenne potentsiaal on kõrge annustega $> 250 \text{ mg/m}^2$ ja kõrge kuni mõõdukas annustega $\leq 250 \text{ mg/m}^2$. Iiveldus ja oksendamine on tugev ning algab 2...4 h jooksul manustamisest ja kestab 4–6 h.

Neerutoksilisus

Neerutoksilisus on harv, kuid esineb kumulatiivsete annustega $< 1000 \text{ mg/m}^2$.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mürgistuse põhisümptom on müelosupressioon. Peale selle võib esineda järgmisi raskeid kõrvaltoimeid: maksanekroos, interstitsiaalne pneumoniit, entsefalomeeliit. Spetsiaalne vastumürk ei ole kättesaadav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, alküülivad ained, nitrosouuread, ATC-kood: L01AD01

Toimemehhanism

Karmustiin on rakutsükli faasi suhtes mittespetsiifiline nitrosouurea tüüpi kasvajavastane aine, mis toimib tuumorite suhtes tsütotoksiliselt mitme mehhanismi kaudu. Alküüliva ainenä suudab karmustiin alküülida nukleoproteiinide reaktiivseid kohti, häirides seega DNA ja RNA sünteesi ning DNA parandamist. Karmustiin suudab luua DNA-s ahelatevahelisi ristsidemeid, mis takistab DNA replikatsiooni ja transkriptsiooni. Lisaks karmustiin teadaolevalt karbamoüülib valkudel lüsiinijääke, põhjustades ensüümide, sealhulgas glutatiooni reduktaasi pöördumatut inaktiveerumist. Tuumoritele avalduva toime poolest peetakse karmustiini karbamoüülimisaktiivsust üldjuhul vähem oluliseks kui alküülimisaktiivsust, kuid karbamoüülimist võib kasutada DNA parandamise inhibeerimiseks.

Farmakodünaamilised toimed

Karmustiini kasvajavastane ja toksiline aktiivsus võib olla tingitud tema metaboliitidest. Karmustiin ja seonduvad nitrosouuread on vesilahustes ebastabiilsed ning lagunevad spontaanselt reaktiivseteks vaheühenditeks, mis suudavad alküülida ja karbamoüülida. Arvatakse, et alküülimise vaheühendid põhjustavad karmustiini tuumorivastast toimet. Siiski ollakse eri seisukohtadel karbamoüülivate vaheühendite rolli üle nitrosouureate bioloogiliste toimete vahendajatena. Ühest küljest on teatatud, et karbamoüooliv aktiivsus suurendab lähteravimite tsütotoksilisi omadusi, inhibeerides DNA parandamise ensüüme. Teisalt on oletatud, et karbamoüoolivad liigid võivad vahendada karmustiini teatud toksilisi toimeid.

Karmustiin ületab hõlpsalt hematoentsefaalbarjääri oma lipofiilse iseloomu tõttu.

Lapsed

Carmustine Obviust ei tohi kasutada lastel ja noorukitel pulmonaalse toksilisuse kõrge riski tõttu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Intravenoosselt manustatav karmustiin laguneb kiiresti: 15 minuti pärast ei ole intaktset ainet võimalik tuvastada. Hea lipiidlahustuvuse ja ioniseerimise puudumise tõttu füsioloogilise pH juures kandub karmustiin väga hästi läbi hematoentsefaalbarjääri. Radioaktiivsuse tase tserebrospinaalvedelikus on plasmas mõõdetavast vähemalt 50% kõrgem. Karmustiini kineetikat inimestel iseloomustab kahekambriiline mudel. Pärast intravenoosset infundeerimist 1 h jooksul langeb karmustiini tase plasmas bifaasiliselt. Poolväärtusaeg α on 1...4 minutit ja poolväärtusaeg β on 18...69 minutit.

Biotransformatsioon

Eeldatakse, et karmustiini metaboliidid põhjustavad kasvajakavastast ja toksilist aktiivsust.

Eritumine

Ligikaudu 60...70% koguannusest eritub uriinis 96 h jooksul ja umbes 10% respiratoorse CO₂-na. Ülejäänu olek on määramata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Karmustiin oli embrüotoksiline ja teratogeenne rottidele ning embrüotoksiline küülikutele inimannusega võrdsel annusetasemel. Karmustiin mõjutas isaste rottide viljakust inimannusest suuremates annustes. Karmustiin oli kliiniliselt olulisel annusetasemel rottidele ja hiirtele kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber
puudub.

Lahusti
etanool, veevaba.

6.2 Sobimatus

Intravenoosne lahus on polüvinüülkloriidist pakendites ebastabiilne. Kogu karmustiini infusioonilahusega kokku puutuv plast (nt infusioonikomplekt jne) peab olema polüvinüülkloriidivaba polüetüleenplast, vastasel juhul tuleb kasutada klaasist vahendeid.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

Lahus tuleb manustada kolme tunni jooksul pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist. Lahust tuleb kaitsta valguse eest kuni manustamise lõpuni.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C kuni 8 °C).

Hoida viaal ja ampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja täiendavat lahjendamist on lõigus 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber

Pruun, I tüüpi hüdrolüütilisest klaasist viaal (50 ml), millel on helehall 20 mm bromobutüülkummist punnkork ja mis on suletud tumepunase eemaldatava alumiiniumkorgiga.

Lahusti

läbipaistev I tüüpi klaasampull (5 ml).

Üks pakend sisaldab üht viaali 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbriga ja üht ampulli 3 ml lahustiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahuse kontsentradi karmustiinpulber ei sisalda säilitusaineid ega ole ette nähtud korduskasutuseks. Manustamiskõlblikuks muutmine ja täiendavad lahjendused tuleb teha aseptilistes tingimustes.

Külmkuivatatud ravim ei sisalda säilitusaineid ja on sobiv ainult ühekordseks kasutuseks. Lüofilisaat võib esineda peene pulbrina, kuid mehaanilise ebastabiilsuse tõttu võib selle käsitlemisel pulberjas lüofilisaat muutuda raskemaks ja tükilisemaks känkkraks. Õlise kile olemasolu võib olla märk ravimi sulamisest. Sellised ravimpreparaadid ei ole kasutuskõlblikud, sest on risk, et ravimi säilitamisel on temperatuur tõusnud üle 30 °C. Sel juhul ei tohi ravimpreparaati kasutada. Kui te pole kindel, kas ravim on korrektselt säilitatud, peate viivitamatult kontrollima iga viaali karbis. Kontrollimiseks hoidke viaali ereda valguse käes.

Infusioonilahuse kontsentradi pulbri manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine

Lahustage karmustiin (100 mg pulbrit) esmapakendis (pruun klaasviaal) komplekti kuuluva steriilse jahutatud 3 ml etanoollahustiga. Enne steriilse süstevee lisamist peab karmustiin olema etanoolis täielikult lahustunud.

Seejärel lisage alkoholilahusele aseptiliselt 27 ml steriilset süstevett. Saadud 30 ml lahust tuleb põhjalikult segada. Kirjeldatud manustamiskõlblikuks muutmine annab läbipaistva, värvitu kuni helekollase lahuse.

Saadud 30 ml lahust tuleb lahjendada viivitamatult, lisades 30 ml põhilahust kas 500 ml 5% glükoosile või 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele klaaspakendites. 530 ml lahjendatud lahust (st kasutusvalmis lahust) tuleb segada enne manustamist vähemalt 10 sekundit. Kasutuskõlblik lahus tuleb manustada 1–2 h jooksul ja manustamine tuleb lõpetada 3 h jooksul pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist.

Infusioon tuleb manustada polüvinüülkloriidivabast polüetüleenist infusioonikomplekti abil. Ravimpreparaati manustatakse sobivast klaasanumast. Peale selle on vaja kaitsta kasutuskõlblikku lahust valguse eest (nt mähkides kasutuskõlbliku lahuse pakendi ümber alumiiniumfooliumi) ja hoida seda eelistatavalt temperatuuril alla 20–22 °C, sest kõrgemal temperatuuril laguneb karmustiin kiiremini.

Carmustine Obviuse vähem kui üks tund kestev infusioon võib põhjustada süstekohas põletustunnet ja valu (vt lõik 4.2).

Tuleb järgida kasvjavastaste ainete ohutu käsitlemise ja kõrvaldamise juhiseid.

Kasutamata ravimpreparaat ja jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1278/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 19.07.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carmustine Obvius 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti
karmustiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaal sisaldab 100 mg karmustiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 3,3 mg karmustiini.

3. ABIAINED

Etanool. Lisateave on pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

1 viaal 100 mg pulbriga
1 ampull 3 ml lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise järel intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Käsitseta ettevaatusega. Vältida naha kokkupuudet infusioonilahuse kontsentraadiga. Võib põhjustada sünnidefekte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Manustamiskõlblikuks muutmise / lahjendamise järel. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilimise kohta lugege pakendi infolehte.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Hoida viaali ja ampulli välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tuleb järgida kasvjavastaste ainete ohutu kõrvaldamise juhiseid.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1278/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PULBRIVIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carmustine Obviuse 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
karmustiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal sisaldab 100 mg karmustiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 3,3 mg karmustiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
100 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise järel intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Käsitseta ettevaatusega. Vältida naha kokkupuudet infusioonilahuse kontsentradiiga. Võib põhjustada sünnidefekte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Tuleb järgida kasvjavastaste ainete ohutu kõrvaldamise juhiseid.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1278/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIAMPULL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Carmustine Obviuse lahusti
Veevaba etanool
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult lahustamiseks

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Carmustine Obvius 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti karmustiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on Carmustine Obvius ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Carmustine Obviuse kasutamist
3. Kuidas Carmustine Obviust kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Carmustine Obviust säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Carmustine Obvius ja milleks seda kasutatakse

Carmustine Obvius on ravim, mis sisaldab karmustiini. Karmustiin kuulub nitrosouureana tuntud vähiravimite rühma, mis aeglustavad vähirakkude kasvu.

Carmustine monoteerapiana või kombinatsioonis muude antineoplastiliste ainetega ja/või muude teraapiavormidega (kiiritusravi, operatsioon) on efektiivne järgmiste pahaloomuliste kasvujate korral:

- ajutuumorid (glioblastoom, ajutüve glioomid, medulloblastoom, astrotsütoom ja ependümoom), ajumetastaasid;
- mitte-Hodgkini lümfoomi ja Hodgkini lümfoomi teise valiku ravina;
- gastrointestinaalsed või seedetrakti kasvujad;
- pahaloomuline melanoom (nahavähk);
- pahaloomuliste hematoloogiliste haiguste (Hodgkini lümfoom / mitte-Hodgkini lümfoom) korral enne autoloogset vereloome eellasrakkude siirdamist ettevalmistava ravina.

2. Mida on vaja teada enne Carmustine Obviuse kasutamist

Ärge kasutage Carmustine Obviust:

- kui olete karmustiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb vererakkude moodustumise pärssimine luuüdis ja teie vereliistakute (trombotsüüdid), valgeliblede (leukotsüüdid) või punaliblede (erütrotsüüdid) arv on seega vähenenud kas kemoterapia või muude põhjuste tõttu;
- kui teil esineb raske neerupuudulikkus;
- lastel ja noorukitel;
- kui te imetate.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Carmustine Obviuse kasutamist pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ravimi oluline kõrvaltoime on viivitusega tekkiv luuüdi pärssimine, mis võib ilmneda väsimuse, naha ja limaskestade verejooksu ning nakkuste ja palavikuna veres toimunud muutuste tõttu. Seetõttu vähemalt 6 nädalat pärast annuse saamist teeb arst iga nädal

vereanalüüsi. Soovitatavas annuses ei tehta Carmustine Obviuse kuure sagedamini kui iga 6 nädala tagant. Annus kinnitatakse vereanalüüsiga.

Maksa-, kopsu- ja neerutalitlust analüüsitakse enne ravi ning jälgitakse korrapäraselt ravi ajal.

Et Carmustine Obviuse kasutamisega võivad kaasned kopsukahjustused, tehakse enne ravi alustamist rindkere piirkonna röntgenuuring ja kopsutalitluse analüüsid (vt ka lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Ravi Carmustine Obviuse suurte annustega (kuni 600 mg/m²) viiakse läbi üksnes koos sellele järgneva tüvirakkude siirdamisega. Selline suurem annus võib suurendada kopsu-, neeru-, maksa-, südame- ja seedetraktitoksilisuse, samuti infektsioonide ning elektrolüütide tasakaalu häirete (vere madal kaaliumi-, magneesiumi-, fosfaadisaldus) esinemissagedust ja raskusastet.

Kemoterapeutikumidega ravi ajal võib raviga kaasuva kõrvalnähtuna ilmned kõhuvalu (neutropeeniline enterokoliit).

Arst räägib teiega kopsukahjustuste ja allergiliste reaktsioonide võimalikkusest ja nende sümptomitest. Kui selliseid sümptomeid esineb, võtke kohe ühendust arstiga (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Carmustine Obviust ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses <18 aastat.

Muud ravimid ja Carmustine Obvius

Teatage arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimeid:

- fenütoiin, kasutatakse epilepsia korral
- deksametasoon, kasutatakse põletikuvastase ja immunosupresseeriva aina
- tsimetidiin, kasutatakse maoprobleemide, nagu seedehäired, korral
- digoksiin, kasutatakse juhul, kui teil on südame rütmihäire
- melfalaan, vähiravim

Carmustine Obviuse koos alkoholiga

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib muuta muude ravimite toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja viljakus

Carmustine Obviust ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna see võib kahjustada sündimata last. Seega tavaliselt ei tohi ravimit manustada rasedatele naistele. Raseduse ajal kasutamisel peab patsient olema teadlik potentsiaalsest ohust sündimata lapsele. Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav kasutada ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist rasestumise vältimiseks tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Meespatsiendid peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid Carmustine Obviusega toimuva ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist, et vältida partnerite rasestumist.

Imetamine

Imetada ei tohi ravimi võtmise ajal ega kuni 7 päeva pärast ravi. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Carmustine Obvius ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Enne auto juhtimist või tööriistade või masinate käsitsemist pidage nõu arstiga, sest alkoholi kogus ravimis võib pärssida autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Carmustine Obvius sisaldab etanooli (alkoholi)

Ravim sisaldab 2,4 g alkoholi (etanooli) viaali kohta, mis on samaväärne 25,92 grammiga maksimaalse annuse kohta (10 mahuprotsenti). Alkoholisaldus selle ravimi maksimaalse annuse (600 mg/m² patsiendi puhul, kes kaalub 70 kg) korral on samaväärne 648 ml õlle või 259 ml veiniga.

Alkoholi kogus selles ravimis võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. See võib mõjutada teie otsustusvõimet ja teie reaktsioonikiirust.

Kui teil on epilepsia või maksahaigus, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui kasutate teisi ravimeid.

Kui te olete rase, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

3. Kuidas Carmustine Obviust kasutada

Carmustine Obviust annab teile alati tervishoiutöötaja, kellel on kogemused vähiravimite kasutamise alal.

Täiskasvanud

Annustamine põhineb teie tervises seisundil, keha suurusel ja ravivastusel. Tavaliselt antakse seda vähemalt iga 6 nädala tagant. Eelnevalt ravimata patsientidel on Carmustine Obviuse soovitatav annus monoteeraapia korral 150...200 mg/m² intravenoosselt iga 6 nädala tagant. Selle võib anda üksikannusena või jaotada päevasteks infusioonideks nagu 75...100 mg/m² kahel järjestikusel päeval. Annustamine sõltub ka sellest, kas Carmustine Obviust antakse koos teiste vähiravimitega.

Annuseid reguleeritakse vastavalt sellele, kuidas ravile reageerite.

Carmustine Obviuse soovitatav intravenoosne annus manustamisel kombinatsioonis muude kemoterapeutikumidega enne vereloome eellasrakkude siirdamist on 300...600 mg/m².

Vereanalüüs tehakse tihti, et ennetada toksilisust luuüdis, ja vajaduse korral annust reguleeritakse.

Manustamisviis

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist antakse Carmustine Obviust tilguti kaudu veeni (intravenoosselt) ühe kuni kahe tunni jooksul valguse eest kaitstuna. Infusioon ei tohi kesta vähem kui üks tund, et vältida süstekohas põletustunnet ja valu. Süstitavat piirkonda jälgitakse manustamise ajal.

Ravi kestuse määrab arst ja see võib iga patsiendi puhul erineda.

Kui te kasutate Carmustine Obviust rohkem kui ette nähtud

Kuna ravimit annab teile arst või meditsiiniõde, on ebatõenäoline, et saate seda vales annuses. Võtke kohe ühendust arsti või meditsiiniõega, kui tunnete muret seoses ravimi kogusega, mida saate.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke kohe ühendust arsti või meditsiiniõega, kui märkate mõnda järgmistest nähtudest: Äkki tekkiv hingeldus, hingamisraskused, silmalaugude, näo või huulte turse, lööve või sügelus (eriti kogu kehal) ning minestamise tunne. Need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud.

Carmustine Obvius võib põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- viivitusega ilmnev müelosupressioon (vererakkude vähenemine luuüdis), mis võib suurendada nakkuste ohtu valgeliblede arvu vähenemisel;
- ataksia (lihaste liigutuste tahtliku koordineerimise puudumine);
- peapööritus;
- peavalu;
- silma ajutine punetus, hägune nägemine võrkkesta verejooksu tõttu;
- hüpotensioon (vererõhu langus);
- flebiit (veenipõletik), millega seostatakse valu, paistetust, punetust ja hellust;
- respiratoorsed häired (kopsutalitluse häired) koos hingamishäiretega; ravim võib põhjustada raskeid (potentsiaalselt surmaga lõppevaid) kopsukahjustusi. Kopsukahjustused võivad ilmuda aastaid pärast ravi. Võtke kohe ühendust arstiga, kui teil esineb mõni järgmistest sümptomitest: õhupuudus, püsiv köha, valu rindkeres, püsiv nõrkus/väsimus;
- tugev iiveldus ja oksendamine;
- nahal kasutamisel nahapõletik (dermatiit);
- juhuslik kokkupuude nahaga võib põhjustada ajutist hüperpigmentatsiooni (naha või küünte piirkonna tumenemist).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- ägedad leukeemiad ja luuüdi düsplaasiad (luuüdi ebanormaalne areng) pärast pikaajalist kasutust. Sümptomid võivad muu hulgas olla igemete veritsus, luuvalu, palavik, sagedased nakkused, sagedased või rasked ninaverejooksud, paistetunud lümfisõlmedest põhjustatud mügarikud kaelas ja kaelapiirkonnas, kaenlaalustes, kõhus või kubemes, kahvatu nahk, õhupuudus, nõrkus, väsimus või üldine energialangus;
- aneemia (erütrotsüütide koguse vähenemine veres);
- entsefalopaatia (ajuhäire). Sümptomid võivad olla lihasnõrkus ühes piirkonnas, otsustus- või keskendumisvõime vähenemine, kontrollimatu tõmblemine, värisemine, raskused rääkimisel või neelamisel, krambihood;
- anoreksia;
- kõhukinnisus;
- kõhulahtisus;
- suu limaskesta ja huulte põletik;
- pöörduv maksatoksilisus suureannuselise ravi korral. See võib põhjustada maksaensüümide ja bilirubiini sisalduse suurenemist (tuvastatakse vereanalüüsiga);
- alopeetsia (juuste väljalangemine);
- naha punetus;
- süstekoha reaktsioonid.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- veno-oklusiivne haigus (veenide progresseeruv umbumine), mille korral väga väikesed (mikroskoopilised) veenid maksas ummistuvad. Sümptomid võivad olla vedeliku kogunemine kõhtu, põrna suurenemine, söögitoru raske veritsus, naha- ja silmade värvuse muutumine kollakaks;
- interstitsiaalsest fibroosist põhjustatud hingamishäired (väiksemate annuste korral);
- neeruprobleemid;
- günekomastia (rindade kasv meestel).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasvalu;
- krambid (hood), sh *status epilepticus*;
- koekahjustused lekke tõttu süstekohas;
- viljatus;
- on näidatud, et karmustiin mõjutab negatiivselt sündimata laste arengut.
- elektrolüütide ebanormaalne tase (ja elektrolüütide tasakaalu häired (vere madal kaaliumi-, magneesiumi-, fosfaadisisaldus))

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#) kaudu). Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Carmustine Obviust säilitada

Ravimit säilitab arst või tervishoiutöötaja.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2 °C kuni 8 °C).

Hoidke viaali ja ampulli välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on Carmustine Obvius stabiilne 3 h jooksul säilitatuna klaasmahutis, valguse eest kaitstult

Lahus tuleb manustada 3 tunni jooksul pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist. Lahust tuleb valguse eest kaitsta kuni manustamise lõpuni.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Carmustine Obvius sisaldab

- Toimeaine on karmustiin.
Üks infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaal sisaldab 100 mg karmustiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 3,3 mg karmustiini.
- Abiaine(d):

- Pulber: puudub.
- Lahusti: etanool, veevaba.

Kuidas Carmustine Obvius välja näeb ja pakendi sisu

Carmustine Obvius on infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahusti.

Pulber on valge kuni peaaegu valge pulber pruunis klaasviaalis.
Lahusti on värvitu läbipaistev vedelik läbipaistvas klaasampullis.

Üks pakend Carmustine Obviust sisaldab üht viaali 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbriga ja üht ampulli 3 ml lahusega.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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
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

Portugal
medac GmbH
Sucursal em Portugal
Alameda António Sérgio no. 22-60. C

D-22880 Wedel
Tel.: + 49 (0)41038006-0
contact@medac.de

España

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

France

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

P-1495-132 Algés
Tel: + 351 (0) 214107583
geral@medac.pt

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

See teave on valmistamise ja/või käsitlemise, kokkusobimatuste, ravimi annustamise, üleannustamise või jälgimismeetmete ning praegusel ravimi omaduste kokkuvõttel põhinevate laboratoorsete uuringute lühike kirjeldus.

Carmustine Obviuse infusioonilahuse kontsentradi pulber ei sisalda säilitusaineid ega ole ette nähtud korduskasutuseks. Manustamiskõlblikuks muutmise ja täiendavad lahjendused tuleb teha aseptilistes tingimustes.

Soovitavate säilitamistingimuste järgimisel on võimalik vältida avamata viaali lagunemist kuni pakendil esitatud kõlblikusajani

Külmkuivatatud ravim ei sisalda säilitusaineid ja on sobiv ainult ühekordseks kasutuseks. Lüofilisaat võib esineda peene pulbrina, kuid mehaanilise ebastabiilsuse tõttu võib selle käsitlemisel pulberjas lüofilisaat muutuda raskemaks ja tükilisemaks kánkraks. Õlise kile olemasolu võib olla märk ravimi sulamisest. Sellised ravimpreparaadid ei ole kasutuskõlblikud, sest on risk, et ravimi säilitamisel on temperatuur tõusnud üle 30 °C. Sel juhul ei tohi ravimpreparaati kasutada. Kui te pole kindel, kas ravim on korrektselt säilitatud, peate viivitamatult kontrollima iga viaali karbis. Kontrollimiseks hoidke viaali ereda valguse käes.

Infusioonilahuse kontsentradi pulbri manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamine:

Lahustage 100 mg karmustiini infusioonilahuse kontsentradi pulber esmapakendis (pruun klaasviaal) komplekti kuuluva steriilse jahutatud 3 ml etanoollahustiga. Enne steriilse süstevee lisamist peab karmustiin olema etanoolis täielikult lahustunud. Seejärel lisage alkoholilahusele aseptiliselt 27 ml steriilset süsteveet. 30 ml põhilahus tuleb põhjalikult segada. Kirjeldatud manustamiskõlblikuks muutmise annab läbipaistva, värvitu kuni helekollase lahuse. Saadud 30 ml lahust tuleb lahjendada viivitamatult, lisades 30 ml põhilahust kas 500 ml glükoosi 50 mg/ml (5% süstelahusele või 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele klaaspakendites. 530 ml lahjendatud lahust (st kasutuskõlblikku lahust) tuleb segada enne manustamist vähemalt 10 sekundit.

Kasutuskõlblik infusioonilahuse pH ja osmolaarsus on järgmised:

pH 4,0–5,0 ja 385–397 mOsm/l (lahjendamisel glükoosi 50 mg/ml [5%] süstelahuses) ja pH 4,0–6,8 ja 370–378 mOsm/l (lahjendamisel naatriumkloriidi 9 mg/ml [0,9%] süstelahuses).

Manustamisviis

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahust (st kasutuskõlblikku lahust) tuleb manustada intravenoosse tilgutiga ühe kuni kahe tunni jooksul ning manustamine tuleb lõpetada peale 3 h möödumist alates ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise / lahjendamisest. Infusioon tuleb manustada polüvinüülkloriidivabast polüetüleenist infusioonikomplekti abil.

Ravimpreparaati manustatakse sobivast klaasanumast. Lisaks on vaja kaitsta kasutuskõlblikku lahust valguse eest (nt mähkides kasutuskõlbliku lahuse pakendi ümber alumiiniumfooliumi) ja hoida seda eelistatavalt temperatuuril alla 20–22 °C, sest kõrgemal temperatuuril laguneb karmustiin kiiremini.

Infusioon tuleb manustada polüvinüülkloriidivabast polüetüleenist infusioonikomplekti abil.

Carmustine Obviuse infundeerimine lühema aja jooksul võib tekitada süstekohas tugevat valu ja põletustunnet. Süstitavat piirkonda tuleb manustamise ajal jälgida.

Tuleb järgida kasvjavastaste ainete ohutu käsitlemise ja kõrvaldamise juhiseid.

Annustamine ja laboratoorsed uuringud

Algannused

Eelnevalt ravimata patsientidel on Carmustine Obviuse soovitatav annus monoterapia korral 150...200 mg/m² intravenoosselt iga 6 nädala tagant. Selle võib anda üksikannusena või jaotada päevasteks infusioonideks nagu 75...100 mg/m² kahel järjestikusel päeval.

Kui Carmustine Obviust kasutatakse koos teiste müelosupressiivsete ravimpreparaatidega või patsientidel, kelle luuüdi reserv on ammendunud, tuleb annuseid reguleerida vastavalt patsiendi hematoloogilisele profiilile, nagu on näidatud allpool.

Jälgimine ja järgnevad annused

Carmustine Obviuse korduskuuri ei tohi teha, kuni on taastunud ringleva vere elementide aktsepteeritav tase (trombotsüüdid üle 100 000/mm³, leukotsüüdid üle 4000/mm³); tavaliselt toimub see kuue nädala jooksul. Tihti tuleb jälgida verenäitajaid ja viivitusega tekkiva hematoloogilise toksilisuse tõttu ei tohi anda korduskuure enne kuut nädalat.

Nii monoterapias kui ka kombinatsioonravis teiste müelosupressiivsete ravimpreparaatidega tuleb algannusele järgnevat annuseid kohandada vastavalt patsiendi hematoloogilisele vastusele eelnevale annusele. Järgmine plaan on soovituslik annuse kohandamise juhis:

<i>Madalaim väärtus pärast eelnevat annust</i>		<i>Manustatav eelneva annuse protsent</i>
<i>Leukotsüüdid/mm³</i>	<i>Trombotsüüdid/mm³</i>	
>4000	>100 000	100%
3000–3999	75 000...99 999	100%
2000–2999	25 000...74 999	70%
<2000	<25 000	50%

Kui madalaim väärtus pärast algannust ei lange leukotsüütide ja trombotsüütide osas samale reale (nt leukotsüüdid > 4000 ja trombotsüüdid < 25 000), tuleb kasutada väärtust, millele on antud eelannuse väiksem protsent (nt trombotsüüdid < 25 000, anda maksimaalselt 50% eelannusest).

Karmustiinravi rakendamise perioodile piiranguid ei ole. Kui tuumor on endiselt ravimatu või ilmnevad rasked või talumatud kõrvaltoimed, tuleb karmustiinravi lõpetada.

Vereloome eellasrakkude siirdamisele eelnev ettevalmistav ravi

Karmustiini manustatakse pahaloomuliste hematoloogiliste haigustega patsientidele enne vereloome eellasrakkude siirdamist kombinatsioonis muude kemoterapeutikumidega 300...600 mg/m² intravenoosselt.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Karmustiini ei tohi kasutada lastel vanuses < 18 aastat ohutusprobleemide tõttu.

Eakad

Üldjuhul tuleb olla eaka patsiendi annuse valimisel ettevaatlik, alustades tavaliselt annusevahemiku madalamast otsast maksa-, neeru- või südamealitolushäirete suurema esinemissageduse tõttu, arvestades kaasnevat haigust või ravi teiste ravimpreparaatidega. Et eakatel patsientidel on vähenenud neerutalitluse tõenäosus suurem, tuleb olla annuse valimisel ettevaatlik ja jälgida glomerulaarfiltratsiooni kiirust ning vähendada vastavalt sellele annust.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb vähendada Carmustine Obviuse annust, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus on langenud.

Sobimatus/kokkusobimatus mahutitega

Intravenoosne lahus on polüvinüülkloriidmahutites ebastabiilne. Kogu karmustiini infusioonilahusega kokku puutuv plast (nt infusioonikomplekt jne) peab olema polüvinüülkloriidivaba polüetüleenplast, vastasel juhul tuleb kasutada klaasist vahendeid.