

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carmustine Obvius 100 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten sisältää 100 mg karmustiinia.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi ml liuosta sisältää 3,3 mg karmustiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen liuotinampulli sisältää 3 ml vedetöntä etanolia (joka vastaa 2,37 grammaa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Kuiva-aine: valkoinen tai lähes valkoinen kuiva-aine.

Liuotin: väritön kirkas neste.

Käyttövalmiiden infuusioliuosten pH-arvo ja osmolaarisuus:

pH 4,0–5,0 ja 385–397 mOsm/l (jos laimennettu glukoosi-injektiooliuksella 50 mg/ml [5 %]) ja pH 4,0–6,8 ja 370–378 mOsm/l (jos laimennettu natriumkloridi-injektiooliuksella 9 mg/ml [0,9 %]).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Karmustiini on tarkoitettu yksin tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden ja/tai muiden hoitotoimenpiteiden (sädehoito, leikkaus) kanssa seuraavien pahanlaatuisten kasvainten hoitoon:

- aivokasvaimet (glioblastooma, aivorungon glioomat, medulloblastooma, astrozytooma ja ependymooma), aivometastaasit
- non-Hodgkinin lymfooman ja Hodgkinin taudin toissijainen hoito
- maha-suolikanavan kasvaimet,
- Pahanlaatuinen melanooma yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa
- autologista hematopoieettista kantasolusiirtoa (HPCT) edeltävä valmisteluhoito pahanlaatuisissa verisairauksissa (Hodgkinin tauti / non-Hodgkinin lymfooma).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Carmustine Obviusta saaantaa vain syövän hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa

## Annostus

### Aloitusannokset

Kun Carmustine Obviusta käytetään yksinään, suositeltu annos aikaisemmin hoitamattomilla potilailla on 150–200 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 6 viikon välein. Annos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna päivittäisiin infuusioihin, esim. 75–100 mg/m<sup>2</sup> kahtena peräkkäisenä päivänä.

Kun Carmustine Obviusta käytetään yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden kanssa tai potilailla, joiden luuydinvarasto on ehtynyt, annosta on syytä muuttaa potilaan hematologisen profiilin mukaan alla esitetyllä tavalla.

### Valvonta ja peräkkäiset annokset

Carmustine Obvius -hoitjaksoa ei saa toistaa ennen kuin verisolujen arvot ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle (verihiutaleet yli 100 000/mm<sup>3</sup>, leukosyytit yli 4 000/mm<sup>3</sup>). Tämä kestää tavallisesti kuusi viikkoa. Verisolujen määrää on seurattava usein, eikä hoitjaksoa saa viivästyneen hematologisen toksisuuden vuoksi toistaa ennen kuin kuusi viikkoa on kulunut.

Sekä yksilääkehoidossa että annettaessa lääkettä yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden kanssa aloitusannosta seuraavat annokset on mukautettava potilaan aikaisemman annoksen hematologisen vasteen perusteella. Seuraavaa aikataulua suositellaan ohjeena annostelun muuttamiseen:

Taulukko 1

<i>Nadiiri edellisen annoksen jälkeen</i>		<i>Annettavan annoksen prosenttiosuus edellisestä annoksesta</i>
<i>Leukosyytit/mm<sup>3</sup></i>	<i>Verihiutaleet/mm<sup>3</sup></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%

Jos aloitusannoksen jälkeinen nadiiri ei leukosyyttien ja verihiutaleiden osalta osu samalle riville (leukosyyttejä on esim. > 4 000 ja verihiutaleita < 25 000), käytetään edellisen annoksen pienimmän prosenttiosuuden antanutta arvoa (esim. verihiutaleet < 25 000, jolloin annetaan enintään 50 % edellisestä annoksesta).

Karmustiinihoidolle ei ole ajallisia rajoituksia. Jos hoitovastetta ei saada tai esiintyy vakavia tai sietämättömiä haittavaikutuksia, karmustiinihoito on lopetettava.

### HPCT:tä edeltävä valmisteluhoito

Karmustiinia annetaan pahanlaatuisia verisairauksia sairastaville potilaille laskimoon annoksena 300–600 mg/m<sup>2</sup> yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa ennen HPCT:tä.

### Erityispotilasryhmät

#### Pediatriset potilaat

Karmustiini on vasta-aiheinen lapsilla ja alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla (ks. kohta 4.3).

#### Iäkkäät potilaat

Annoksen valitsemisessa ikääntyneemmille henkilöille on noudatettava varovaisuutta. Yleensä on syytä aloittaa alhaisemmista annoksista ottaen huomioon maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan heikentymisen suurempi yleisyys, yhtäaikaisten sairauDET tai muu lääkehoito. Koska iäkkäämmillä potilailla on todennäköisemmin heikentynyt munuaisten toiminta, annosten määrittämisessä on noudatettava varovaisuutta, glomerulusten suodatusnopeutta on seurattava ja annosta pienennettävä tämän perusteella.

### Munuaisten vajaatoiminta

Potilailta, joilla on munuaisten vajaatoiminta, Carmustine Obvius -annosta on pienennettävä, jos glomerulusten suodatusnopeus hidastuu.

### Antotapa

Carmustine Obvius on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön käyttövalmiiksi valmistamisen ja lisälaimennuksen jälkeen.

Kun lääke saatetaan käyttövalmiiksi sekoittamalla kuiva-aine ja liuotin, liuos on valmistettava lisäämällä 27 ml vettä injektioita varten. Suositusten mukaan käyttövalmiiksi tehdystä ja laimennetusta liuksesta saadaan kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista kantaliuosta, joka laimennetaan edelleen 500 ml:lla 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) glukoosi-injektioliuosta.

Käyttövalmis infuusioliuos annetaan sitten välittömästi laskimonsisäisellä tiputuksella yhden tai kahden tunnin ajan valolta suojattuna. Infusion on kestävä vähintään tunnin. Muutoin pistoskohdassa saattaa ilmetä kipua ja polttavaa tunnetta. Pistosaluetta on tarkkailtava tiputuksen aikana.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta ennen sen antamista.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille nitrosoureoille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Vakava luuydinloma

Vakava (loppuvaiheen) munuaisten vajaatoiminta

Lapset ja nuoret

Imetys

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Keuhkotoksisuutta, jolle ovat tunnusomaisia keuhkofiltraatit ja/tai -fibroosi, on ilmoitettu esiintyvän jopa 30 % esiintymistiheydellä. Tätä voi esiintyä 3 vuoden sisällä hoidon aloittamisesta, ja se näyttää liittyvän 1 200–1 500 mg/m<sup>2</sup> kumulatiivisiin annoksiin. Siihen liittyy keuhkofibroosin lisääntynyt todennäköisyys. Riskitekijöitä ovat tupakointi, hengityselinsairaus, jo olemassa olevat radiologisessa tutkimuksessa todetut poikkeamat, peräkkäinen tai samanaikainen rintakehän sädetys ja yhteys muihin keuhkovaurioita aiheuttaviin aineisiin. Ennen hoitoa on tehtävä keuhkofunktio tutkimukset ja rintakehän röntgenkuvaus. Toistuvia keuhkofunktio tutkimuksia on syytä tehdä hoidon aikana. Erityisen riskialttiina ovat potilaat, joiden ennustetun vitaalikapasiteetin (FVC) tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin (DLCO) lähtötaso on alle 70 %.

Suurentunutta keuhkotoksisuuden riskiä on ilmoitettu valmisteluhoitoon ja HPCT:n yhteydessä naisilla. Toistaiseksi riskin suurentuminen on kuvattu varsinaisen hoidon osalta, kun valmisteluhoidossa ei ole käytetty karmustiinia (esim. TBI tai busulfaani-syklofosfamidi) tai on käytetty karmustiinia (BEAM: karmustiini, etoposidi, sytarabiini ja melfalaani, tai CBV: syklofosfamidi, karmustiini ja etoposidi).

Hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltävän suuriannoksisen karmustiinihoidon (etenkin annoksena 600 mg/m<sup>2</sup>) on osoitettu suurentavan keuhkotoksisuuden ilmaantumisen riskiä ja pahentavan sen vaikeusastetta. Siksi karmustiinin käytön tarvetta ja hoidon riskejä on punnittava, jos potilaalla on muita keuhkotoksisuuden riskitekijöitä.

Suuriannoksinen karmustiinihoito suurentaa infektioiden ja sydämeen, maksaan, ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten, hermoston sairauksien ja

elektrolyyttiarvojen poikkeavuuksien (hypokalemia, hypomagnesemia ja hypofosfatemia) riskiä ja pahentaa niiden vaikeusastetta.

Haittatapahtumien riski on suurempi potilailla, joilla on muita sairauksia tai huonompi tautistatus. Tämä on otettava huomioon etenkin iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Maksan ja munuaisten toiminta on myös tarkistettava ennen hoitoa, ja sitä on tarkkailtava säännöllisesti hoidon aikana (katso kohta 4.8).

Neutropeenista enterokoliittia voi esiintyä hoitoon liittyvänä haittatapahtumana solunsalpaajien käytön yhteydessä.

Karmustiini on karsinogeeninen rotilla ja hiirillä annoksilla, jotka ovat ihmisille suositeltuja annoksia pienempiä kehon pinta-alan perusteella (ks. kohta 5.3).

Luuydintoksisuus on karmustiinin yleinen ja vakava toksinen haittavaikutus. Täydellistä verenkuvaa on seurattava usein vähintään kuuden viikon ajan annoksen antamisesta. Jos verihiutaleiden, leukosyyttien tai erytrosyyttien määrä on vähentynyt aiemman kemoterapian tai muun syyn vuoksi, annosta on mukautettava; katso taulukko 1 kohdassa 4.2. Maksan, munuaisten ja keuhkojen toiminta on tutkittava ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (katso kohta 4.8). Toistuvia Carmustine Obvius -annoksia ei saa antaa tiheämmin kuin kuuden viikon välein. Karmustiinin luuydintoksisuus on kumulatiivista, minkä vuoksi annoksen mukauttamista on harkittava edellisten annosten verenkuvan nadiirin perusteella (katso kohta 4.2).

Karmustiinin suoraa antoa kaulavaltimoon pidetään kokeellisena, ja se on liitetty silmiin kohdistuvaan toksisuuteen.

600 mg/m<sup>2</sup> annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 370 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 61,7 mg/100 ml. Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml. Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia. Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 6 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Fenytoiini ja deksametasoni

On otettava huomioon, että kemoterapialääkkeisiin yhdistettynä epilepsialääkkeiden vaikutuksen voidaan odottaa vähenevän.

##### Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen käyttö johtaa viivästyneeseen, suureen, epäiltyyn ja lisääntyneeseen karmustiinin toksiseen vaikutukseen (karmustiinin metabolian estymisen vuoksi).

##### Digoksiini

Digoksiinin samanaikainen käyttö johtaa viivästyneeseen, kohtalaiseen, epäiltyyn ja vähentyneeseen digoksiinin vaikutukseen (digoksiinin vähentyneen imeytymisen vuoksi).

##### Melfalaani

Melfalaanin samanaikainen käyttö johtaa pulmonaarisen toksisuuden lisääntyneeseen riskiin.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

Naisten olisi käytettävä tehokasta ehkäisyä välttääkseen tulemasta raskaaksi hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Miespotilaita on neuvottava käyttämään riittäviä ehkäisytapoja karmustiinihoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

#### Raskaus

Karmustiinia ei pidä antaa potilaille, jotka ovat raskaana. Käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu, ja siksi sen hyötyä on harkittava huolellisesti suhteessa toksisuusriskiin. Karmustiini on sikiötoksinen rotilla ja kaneilla ja teratogeeninen rotilla, kun sitä annetaan annoksina, jotka vastaavat ihmisen annosta (ks. kohta 5.3). Jos Carmustine Obviusta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi sen käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö karmustiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Carmustine Obvius on vasta-aiheinen imetyksen aikana ja seitsemän päivää hoidon jälkeen (katso kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

Karmustiini saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä. Miehillä on kerrottava mahdollisesta hedelmättömyysriskistä ja kehoitettava kääntymään hedelmällisyys- tai perhesuunnitteluneuvonnan puoleen ennen karmustiinihoitoa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Carmustine Obvius -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. On kuitenkin otettava huomioon, että näiden lääkevalmisteiden sisältämä alkoholimäärä voi mahdollisesti heikentää kykyä ajaa ja käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Taulukko sisältää haittavaikutukset, joita esiintyi hoidon aikana mutta joilla ei välttämättä ole syy-yhteyttä lääkkeeseen. Koska kliiniset tutkimukset suoritetaan erityisissä olosuhteissa, havaittujen haittavaikutusten yleisyys ei ehkä vastaa kliinisessä käytännössä havaittua yleisyyttä. Haittavaikutukset sisällytetään yleensä taulukkoon, jos niistä on ilmoitettu yli 1 prosentilla potilaista valmistetta koskevassa monografiassa tai keskeisissä tutkimuksissa ja/tai ne on määritetty kliinisesti tärkeiksi. Kun lumelääkekontrolloituja tutkimuksia on saatavilla, haittavaikutukset sisällytetään, jos ilmaantuvuus on hoitoryhmässä  $\geq 5\%$  korkeampi.

#### Taulukko haittavaikutuksista

MedDRA-elinluokituksen mukaan lueteltujen karmustiinin haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavassa taulukossa vähenevän vakavuuden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä:

MedDRAn elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Akuutti leukemia, luuytimen dysplasia – pitkäaikaisen käytön jälkeen.

Veri ja imukudos		
	Hyvin yleinen	Myelosuppressio
	Yleinen	Anemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Ataksia, huimaus, päänsärky
	Yleinen	Enkefalopatia (suuriannoksinen hoito ja annoksen rajoitus)
	Tuntematon	Lihaskipu, epileptinen sarjakohtaus, epileptiakohtaus, suuri kouristuksellinen epileptinen kohtaus
Silmät	Hyvin yleinen	Silmätoksisuus, ohimenevä silmien punoitus ja näön hämärtyminen verkkokalvon verenvuodon vuoksi
Sydän	Hyvin yleinen	Hypotensio, joka johtuu liuoksen alkoholipitoisuudesta (suuriannoksinen hoito).
	Tuntematon	Takykardia
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Laskimotulehdus
	Harvinainen	Veno-okklusiivinen sairaus (suuriannoksinen hoito)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Keuhkotoksisuus, interstitiaalinen fibroosi (pitkäaikainen hoito ja kumulatiivinen annos)* Keuhkotulehdus
	Harvinainen	Interstitiaalinen fibroosi (alhaisilla annoksilla)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Voi aiheuttaa oksentelua Pahoinvointi ja oksentelu – vakava
	Yleinen	Ruokahaluttomuus, ummetus, ripuli, suutulehdus.
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, palautuva, viivästyy jopa 60 päivää annon jälkeen (suuriannoksinen hoito ja annoksen rajoitus), osoituksena: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubiini, palautuva nousu</li> <li>- alkalinen fosfataasi, palautuva nousu</li> <li>- SGOT, palautuva nousu</li> </ul>

Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Paikallinen ihottuma paranee yhdistelmävalmisteen pitoisuutta vähentämällä, hyperpigmentaatio, ohimenevä, tahattomassa ihokosketuksessa
	Yleinen	Hiustenlähtö, punoitus (liuksen alkoholisisällön vuoksi; lisääntyy antamisen kestäessä < 1–2 h), pistoskohdan reaktio
	Tuntematon	Ekstravasaation vaara: rakkuloita aiheuttava
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Munuaistoksisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Gynekomastia
	Tuntematon	Hedelmättömyys, teratogeneesi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet (hypokalemia, hypomagnesemia ja hypofosfatemia)

\* Suurentunutta keuhkotoksisuuden riskiä on ilmoitettu valmisteluhoitoon ja HPCT:n yhteydessä naisilla. Toistaiseksi riskin suurentuminen on kuvattu varsinaisen hoidon osalta, kun valmisteluhoitoon ei ole käytetty karmustiinia (esim. TBI tai busulfaani-syklofosfamidi) tai on käytetty karmustiinia (BEAM: karmustiini, etoposidi, sytarabiini ja melfalaani, tai CBV: syklofosfamidi, karmustiini ja etoposidi).

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

##### Myelosuppressio

Myelosuppressio on hyvin yleinen ja alkaa 7–14 päivää lääkkeen annosta ja paranee 42–56 päivässä annosta. Myelosuppressio liittyy annokseen ja kumulatiiviseen annokseen ja on usein kaksifaasinen.

##### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

###### Keuhkofibroosi (kuolemaan johtava), keuhkoinfiltraatio

Keuhkotoksisuutta on havaittu jopa 30 prosentilla potilaista. Tapauksissa, joissa keuhkotoksisuus on alkanut varhain (3 vuoden sisällä hoidon aloittamisesta), esiintyi keuhkoinfiltraatioita ja/tai keuhkofibroosia, ja joissakin tapauksissa ne johtivat kuolemaan. Potilaiden ikä vaihteli 22 kuukauden ja 72 vuoden välillä. Riskitekijöitä ovat tupakointi, hengityselinsairaudet, jo olemassa olevat röntgenpoikkeavuudet, peräkkäiset tai samanaikaiset rintakehän säteilytykset sekä yhdistäminen muihin sellaisiin vaikuttaviin aineisiin, jotka voivat aiheuttaa keuhkovaurioita. Haittavaikutusten esiintyminen liittyy todennäköisesti annokseen; 1 200–1 500 mg/m<sup>2</sup>:n kumulatiiviset annokset on yhdistetty kasvaneeseen keuhkofibroosin todennäköisyyteen. Hoidon aikana keuhkotoiminnan testejä (FVC, DLCO) on tehtävä säännöllisesti. Potilaat, joiden odotetun vitaalikapasiteetin tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin lähtötilanne on < 70 % näissä testeissä, ovat erityisen riskialttiita.

Potilailta, jotka ovat saaneet karmustiinia lapsuudessaan tai nuoruudessaan, on kuvattu erittäin viivästyneen keuhkofibroosin puhkeamisen tapauksia (jopa 17 vuotta hoidon jälkeen).

Pitkäaikaisessa tarkkailussa olleista 17 potilaasta, jotka selvisivät aivosyövästä lapsuudessa, 8 menehtyi keuhkofibroosiin. Kaksi näistä kahdeksasta kuolemantapauksesta tapahtui ensimmäisten kolmen vuoden sisällä hoidon aloittamisesta ja kuusi 8–13 vuotta hoidon jälkeen. Hoidon aikana kuolleiden potilaiden iän mediaani oli 2,5 vuotta (1–12-vuotiaita), pitkäaikaisesti eloonjääneiden iän mediaani oli 10 vuotta (5–16-vuotiaita). Kaikki hoidon aikana alle 5-vuotiaat



potilaat kuolivat keuhkofibroosiin. Karmustiiniannoksella, ylimääräisellä vinkristiiniannoksella tai selkärangan sädehoidolla ei ollut mitään vaikutusta kuolemaan.

Kaikilla seurantaan osallistuneilla eloonjääneillä diagnosoitiin keuhkofibroosi. Karmustiinin käyttö lapsilla ja alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla on vasta-aiheista, ks. kohta 4.3.

Keuhkotoksisuutta esiintyi myös markkinoilletulon jälkeisessä vaiheessa keuhkotulehduksena ja interstitiaalisena keuhkosairautena. Keuhkotulehdusta on havaittu yli 450 mg/m<sup>2</sup> annoksilla ja interstitiaalista keuhkosairautta pitkäaikaishoidossa ja kumulatiivisilla yli 1 400 mg/m<sup>2</sup> annoksilla.

#### Emetogeenisuus

Emetogeeninen potentiaali on korkea yli 250 mg/m<sup>2</sup> annoksilla ja kohtalainen tai korkea yli 250 mg/m<sup>2</sup> annoksilla tai tätä pienemmillä annoksilla. Pahoinvointi ja oksentelu ovat vakavia ja alkavat 2–4 tunnin kuluttua annosta ja kestävät 4–6 tuntia.

#### Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuus on harvinaista, mutta sitä esiintyy alle 1 000 mg/m<sup>2</sup> kumulatiivisilla annoksilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta, joka on mainittu liitteessä V.

## 4.9 Yliannostus

Myrkytyksen tavallisin oire on myelosuppressio. Lisäksi saattaa ilmetä seuraavia vakavia haitallisia reaktioita: maksasolunekroosi, interstitiaalinen keuhkotulehdus, enkefalomyeliitti. Erityistä vastalääkettä ei ole saatavana.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, alkyloivat aineet, nitrosoureat, ATC-koodi: L01AD01

#### Vaikutusmekanismi

Karmustiini on solusyklivaiheinen epäspesifinen nitrosoureatyyppinen syöpälääke, joka vaikuttaa kasvaintoksisesti erilaisten mekanismien kautta. Alkyloivana aineena se voi alkyloida nukleoproteiinien reaktiivisia kohtia ja siten puuttua DNA- ja RNA-synteesiin ja DNA-korjaukseen. Se pystyy muodostamaan ristikytkeitä DNA:ssa, mikä estää DNA:n replikaatiota ja transkriptiota. Lisäksi karmustiinin tiedetään karbamyloivan proteiinien lysiinitähteitä, mikä aiheuttaa palautumatonta entsyymien inaktivoitua mukaan lukien glutationireduktaasi. Karmustiinin karbamylointiaktiivisuutta pidetään yleisesti vähemmän merkityksellisenä kuin sen alkyloivaa vaikutusta kasvaimiin, mutta karbamylointi voi toimia DNA-korjauksen estäjänä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Karmustiinin antineoplastinen ja toksinen vaikutus saattaa johtua sen metaboliiteista. Karmustiini ja siihen liittyvät nitrosoureat ovat epävakaita vesiliuoksissa ja hajoavat itsestään reaktiivisiksi väliaineiksi, jotka pystyvät alkylaatioon ja karbamylointiin. Alkyloivien väliaineiden uskotaan vastaavan karmustiinin syöpää ehkäisevästä vaikutuksesta. Mielipiteet jakaantuvat kuitenkin karbamylointiin pystyvien väliaineiden roolista nitrosoureoiden biologisten vaikutusten välittäjinä. Toisaalta niiden karbamylointiaktiivisuuden raportoitiin myötävaikuttavan niiden emolääkkeiden sytotoksisuuteen ominaisuuksiin estämällä DNA-

korjausentsyymejä. Toisaalta on spekuloitu, että karbamylointiin pystyvät väliaineet saattavat toimia joidenkin karmustiinin toksisten vaikutusten välittäjinä

Karmustiini läpäisee veri-aivoesteen helposti lipofiilisen luonteensa vuoksi.

#### Pediatriset potilaat

Carmustine Obviusta ei saa käyttää lapsilla tai nuorilla sen suuren keuhkotoksisuusriskin vuoksi.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Jakautuminen

Laskimonsisäisesti annettu karmustiini hajoaa nopeasti eikä sitä havaita 15 minuutin jälkeen. Koska karmustiinilla on hyvä lipidiliukenevuus eikä sillä ole ionisaatiota fysiologisessa pH:ssa, karmustiini siirtyy erittäin helposti aivo-veri-esteen läpi. Aivoselkäydinnesteen radioaktiivisuuden taso on vähintään 50 % korkeampi kuin samanaikaisesti plasmassa mitattu. Karmustiinin kinetiikalle ihmisissä on ominaista kaksikammioinen malli. Kun laskimonsisäistä infuusiota annetaan 1 tunnin ajan, karmustiini-plasmataso putoaa kaksivaiheisella tavalla. Puoliintumisaika  $\alpha$  on 1–4 minuuttia ja puoliintumisaika  $\beta$  on 18–69 minuuttia.

#### Biotransformaatio

Oletetaan, että karmustiinin metaboliitit aiheuttavat sen antineoplastisen ja toksisen vaikutuksen.

#### Eliminaatio

Noin 60–70 % kokonaisannoksesta erittyy virtsaan 96 tunnissa ja n. 10 % hengityskaasuna CO<sub>2</sub>. Ei ole määritetty, mitä lopulle aineelle tapahtuu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Karmustiini oli embryotoksinen ja teratogeeninen rotilla ja embryotoksinen kaneilla vastaavalla annoksella kuin ihmisen annos. Karmustiini vaikutti urosrottien hedelmällisyyteen ihmisen annosta suuremmilla annoksilla. Karmustiini oli karsinogeeninen rotilla ja hiirillä kliinisesti merkitsevillä annospitoisuuksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Jauhe

Ei apuaineita.

#### Liuotin

Etanoli, vedetön.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Liuos on epästabiili polyvinyylidikloridisäiliöissä. Kaikkien karmustiiniliuoksen kanssa kosketuksiin joutuvien muovien (esim. infuusiövälineistö jne.) on oltava polyeteenimuovia, joka ei sisällä PVC:tä; muussa tapauksessa on käytettävä lasisia välineitä.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

### Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

### Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen

Liuos on annettava kolmen tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen. Käyttövalmis liuos on suojattava valolta annon loppuun asti.

## **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C –8 °C).

Pidä injektiopullo ja ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja sisältö**

### Jauhe

Tyypin I ruskea hydrolyyttinen lasinen injektiopullo (50 ml), jossa on vaaleanharmaa 20 mm kumitulppa (bromobutyli) ja joka on suljettu tummanpunaisella alumiinisella repäisykorkilla.

### Liuotin

Kirkas tyypin I lasinen ampulli (5 ml).

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 100 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, ja yhden ampullin, jossa on 3 ml liuotinta.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Karmustiini-kuiva-aine ei sisällä säilöntäaineita eikä pulloa ole tarkoitettu useita annoksia varten. Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimennus pitää suorittaa aseptisissä olosuhteissa.

Kylmäkuivattu tuote ei sisällä säilöntäaineita ja soveltuu vain kertakäyttöön. Kuiva-aine voi olla hienoa jauhetta. Kylmäkuivattu kuiva-ainekakku on kuitenkin mekaanisesti epästabiili ja sen vuoksi kuiva-aine voi olla myös karkeampaa tai kokkareista. Valmisteen sulamisen seurauksena voi muodostua rasvainen kalvo. Tällaista valmistetta ei voi hyväksyä käyttöön yli 30 °C lämpötilapoikkeamien riskin vuoksi. Tällaista lääkevalmistetta ei saa käyttää. Jos et ole varma siitä, onko tuote säilynyt asianmukaisesti kylmänä, sinun täytyy tarkastaa jokainen tukkupakkauksen injektiopullo välittömästi. Tarkasta asia tutkimalla injektiopulloa kirkaassa valossa.

### Kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattaminen ja laimennus

Liuota karmustiini (100 mg jauhe) 3 ml:aan kylmää steriiliä etanoliliuosta alkuperäispakkauksessa (ruskea lasinen injektiopullo). Karmustiinin täytyy olla täysin liuennut etanoliin ennen kuin steriili injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään.

Lisää aseptisesti 27 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä alkoholiliuokseen. 30 ml:n kantaliuos täytyy sekoittaa perusteellisesti. Kun käyttövalmiiksi saattaminen tehdään ohjeen mukaisesti, saadaan kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista kantaliuosta.

Kantaliuos (30 ml) laimennetaan välittömästi lisäämällä se joko 500 ml:aan glukoosi-injektioliuosta (5 %) tai 500 ml:aan natriumkloridi-injektioliuosta 9 mg/ml (0,9 %) lasisäiliöissä. Käyttövalmista laimennettua liuosta (530 ml) sekoitetaan vähintään 10 sekuntia ennen antoa. Käyttövalmis liuos on annettava 1–2 tunnin infuusiona. Infuusio on saatava päätökseen 3 tunnin sisällä valmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta.

Infuusio annetaan polyeteenisillä infuusiövälineillä, jotka eivät sisällä PCV:tä.

Lääkevalmisteen annon aikana käytettävän säiliön on oltava soveltuvaa lasia. Lisäksi käyttövalmis liuos täytyy suojata valolta (esim. säiliön ympärille kiedotun alumiinifolion avulla) ja sitä suositellaan säilytettäväksi alle 20–22 °C lämpötilassa, koska karmustiini hajoaa nopeammin korkeissa lämpötiloissa.

Carmustine Obvius -infuusion antaminen tuntia lyhyemmässä ajassa saattaa aiheuttaa injektiokohdassa voimakasta kipua ja polttavaa tunnetta (ks. kohta 4.2).

Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia ohjeita täytyy noudattaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1278/001

## **9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.07.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toittamisesta on määritelty tämän lääkevalmisteen osalta Euroopan unionin viitepäivämäärät ja toittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa (EURD), josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan osassa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä riskinhallintasuunnitelman mahdollisten myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Carmustine Obvius 100 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten,  
liuos  
karmustiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg karmustiinia.  
Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 3,3 mg  
karmustiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Etanoli. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo, 100 mg  
1 liuotinta sisältävä ampulli, 3 ml

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti: Käsittele varoen. Vältä ihokontaktia. Voi aiheuttaa synnynnäisiä vaurioita.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käyttövalmiiksi saattamisen/laimentamisen jälkeen: Katso kesto aika pakkausselosteesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä.  
Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle..

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Antineoplastisten aineiden turvallista hävittämistä koskevia ohjeita täytyy noudattaa.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1278/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KUIVA-AINEPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Carmustine Obvius 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos karmustiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg karmustiinia.  
Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 3,3 mg karmustiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
100 mg

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti: Käsittele varoen. Vältä ihokontaktia. Voi aiheuttaa synnynnäisiä vaurioita.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle..

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Antineoplastisten aineiden turvallista hävittämistä koskevia ohjeita täytyy noudattaa.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1278/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**LIUOTINTA SISÄLTÄVÄ AMPULLI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin Carmustine Obvius -lääkeainetta varten  
etanoli, vedetön  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

Vain liuottamista varten

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

3 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Carmustine Obvius 100 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos karmustiini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Carmustine Obvius on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Carmustine Obviusta
3. Miten Carmustine Obviusta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Carmustine Obviuksen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Carmustine Obvius on ja mihin sitä käytetään**

Carmustine Obvius on karmustiinia sisältävä lääke. Karmustiini kuuluu nitrosourea-syöpälääkkeiden ryhmään. Ne vaikuttavat hidastamalla syöpäsolujen kasvua.

Karmustiini on tarkoitettu yksin tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden ja/tai muiden hoitotoimenpiteiden (sädehoito, leikkaus) kanssa seuraavien pahanlaatuisten kasvainten hoitoon:

- aivokasvaimet (glioblastooma, aivorungon glioomat, medulloblastooma, astrozytooma ja ependymooma), etäpesäkkeet aivoissa
- non-Hodgkinin lymfooman ja Hodgkinin taudin toissijainen hoito
- Ruoansulatuskanavan tai ruoansulatuskanavan kasvaimet
- Pahanlaatuinen melanooma (ihosyöpä)
- autologista hematopoieettista kantasolusiirtoa (HPCT) edeltävä valmisteluhoito pahanlaatuisissa verisairauksissa (Hodgkinin tauti / non-Hodgkinin lymfooma).

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Carmustine Obviusta**

##### **Älä käytä Carmustine Obviusta**

- jos olet allerginen karmustiinille tai jollekin muulle tämän lääkkeen aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos kärsit verisolujen muodostumisen vähenemisestä luuytimessä (luuydinsuppressio) ja verihiutaleiden, valkoisten verisolujen (leukosyytit) tai punaisten verisolujen (erytrosyytit) määrä on siksi vähentynyt joko kemoterapian vuoksi tai muista syistä.
- jos kärsit korkeammanasteisesta munuaisten toimintahäiriöstä.
- lapsilla ja nuorilla
- jos imetät.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Carmustine Obvius -valmistetta.



Tämän lääkkeen yleisin haittavaikutus on viivästynyt luuydinsuppressio, joka saattaa ilmetä väsymyksenä, ihon ja limakalvojen verenvuotona ja infektioina sekä kuumeena, joka johtuu veren muutoksista. Siksi lääkärisi tarkkailee verisolujen määrää viikoittain vähintään kuuden viikon ajan annoksen saamisen jälkeen. Carmustine Obviuksen suositeltua annostusta ei saisi antaa tiheämmin kuin kuuden viikon välein. Annostus vahvistetaan verisolujen määrän perusteella.

Maksan, keuhkojen ja munuaisten toiminta tutkitaan ennen hoidon aloittamista ja sitä tarkkaillaan säännöllisesti hoidon aikana.

Koska Carmustine Obviuksen käyttö voi johtaa keuhkovaurioon, ennen hoidon aloittamista rintakehän alueesta otetaan röntgenkuvat ja tehdään keuhkojen toimintatestit (katso myös kohta Mahdolliset haittavaikutukset).

Suuriannoksista Carmustine Obvius -hoitoa (enintään 600 mg/m<sup>2</sup>) annetaan vain ennen kantasolusiirtoa. Tällaiset suuremmat annokset voivat lisätä keuhkoihin, munuaisiin, maksaan, sydämeen ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten, infektioiden ja elektrolyytitasapainon häiriöiden (veren matalien kalium-, magnesium- ja fosfaattiarvojen) yleisyyttä tai pahentaa niiden vaikeusastetta.

Vatsakipua (neutropeenista enterokoliittia) voi esiintyä hoitoon liittyvänä haittatapahtumana solunsalpaajia käytettäessä.

Lääkärisi kertoo sinulle keuhkovaurioiden ja allergisten reaktioiden mahdollisuudesta sekä niiden oireista. Jos tällaisia oireita esiintyy, sinun on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin (katso kohta 4).

### **Lapset ja nuoret**

Carmustine Obviusta ei saa käyttää lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla.

### **Muut lääkevalmisteet ja Carmustine Obvius**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä, kuten

- fenytoiini, käytetään epilepsialääkkeenä
- deksametasoni, käytetään tulehdus- ja immunosuppressiivisena lääkkeenä
- simetidiini, käytetään mahan ongelmiin, kuten ruoansulatushäiriöihin
- digoksiini, käytetään sydämen rytmihäiriöihin
- melfalaani, syöpälääke

### **Carmustine Obvius alkoholin kanssa**

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

#### Raskaus ja hedelmällisyys

Carmustine Obviusta ei saa käyttää raskauden aikana, koska se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta. Siksi tätä lääkettä ei tavallisesti saa antaa raskaana oleville naisille. Jos lääkettä käytetään raskauden aikana, potilaan täytyy olla tietoinen mahdollisesta riskistä syntymättömälle lapselle. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä välttääkseen raskaaksitulon tällä lääkkeellä annettun hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Miespotilaiden pitäisi käyttää riittäviä ehkäisymenetelmiä Carmustine Obvius -hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan sen jälkeen kumppanin raskaaksi tulemisen ehkäisemiseksi.

### Imetys

Tämän lääkkeen käytön aikana ja 7 päivää sen jälkeen ei saa imettää. Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Carmustine Obvius -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sinun on puhuttava lääkärisi kanssa ennen ajoneuvolla ajoa tai ennen minkään työkalujen tai koneiden käyttöä, koska tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä voi heikentää kykyäsi ajaa ja käyttää koneita.

### **Carmustine Obvius sisältää etanolia (alkoholi)**

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,4 g alkoholia (etanolia) per injektioampulli, joka vastaa 25,92 g/enimmäisannos (10 % w/v). Alkoholimäärä enimmäisannoksessa (600 mg/m<sup>2</sup> 70 kg painavalle potilaalle) tätä lääkevalmistetta vastaa 648 ml:aa olutta tai 259 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Se johtuu siitä, että tämä lääkevalmiste saattaa vaikuttaa harkintakykyysi ja reaktionopeuteesi.

Jos sinulla on epilepsia tai maksan toimintahäiriöitä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä.

Jos olet raskaana, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

## **3. Miten Carmustine Obviusta käytetään**

Carmustine Obviusta antaa sinulle aina sellainen terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä.

### **Aikuiset**

Annostus perustuu sairauteen, kehon kokoon ja hoitovasteeseen. Annokset annetaan tavallisesti kuuden viikon välein. Kun Carmustine Obviusta käytetään yksilääkehoitona, suositeltu annos aikaisemmin hoitamattomilla potilailla on 150–200 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 6 viikon välein. Annos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna päivittäisiin infuusioihin, esim. 75–100 mg/m<sup>2</sup> kahtena peräkkäisenä päivänä. Annos riippuu myös siitä, annetaanko Carmustine Obviusta muiden syöpälääkkeiden kanssa.

Annokset mukautetaan sen mukaan, miten hyvin reagoit hoitoon.

Kun Carmustine Obvius -valmistetta annetaan yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa ennen hematopoieettista kantasolusiirtoa, suositeltu annos on 300–600 mg/m<sup>2</sup> laskimoon.

Verisolujesi määrää tarkkaillaan useasti toksisuuden välttämiseksi luuytimessä ja annosta mukautetaan tarvittaessa.

### **Antoreitti**

Käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen Carmustine Obviusta annetaan laskimoon tipalla (suonensisäisesti) tunnin tai kahden tunnin ajan valolta suojattuna. Infuusion

on kestettävä vähintään tunnin, jotta välttyään kivulta ja polttavalta tunteelta pistosalueella. Pistosaluetta tarkkaillaan infuusion aikana.

Hoidon keston määrää lääkäri, ja se saattaa vaihdella eri potilailla.

#### **Jos käytät enemmän Carmustine Obviusta kuin sinun pitäisi**

Koska lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle tätä lääkettä, on epätodennäköistä, että saat virheellisen annoksen. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on huolenaiheita saamastasi lääkkeen määrästä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Kerro lääkärillesi tai hoitajallesi välittömästi, jos havaitset jotakin seuraavista:**

Äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, silmäluomien, kasvojen tai huulten turvotus, ihottuma tai kutina (erityisesti koko kehossa) ja pyörtymisen tunne. Ne voivat olla vakavan allergisen reaktion merkkejä.

#### **Carmustine Obvius saattaa aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia:**

- Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)
  - viivästynyt myelosuppressio (luuytimen verisolujen väheneminen), joka voi lisätä infektioiden mahdollisuutta, jos valkoisten verisolujen määrä on vähentynyt
  - ataksia (lihasten liikkeiden koordinaation puute)
  - huimaus
  - päänsärky
  - ohimenevä silmien punoitus, sumea näkö verkkokalvon verenvuodon vuoksi
  - alhainen verenpaine
  - laskimotulehdus, johon liittyy kipua, turvotusta, punoitusta ja kosketusarkuutta
  - hengityselinten sairaudet (keuhkoihin liittyvät sairaudet) ja hengitysvaikeudet.
- Tämä lääke saattaa aiheuttaa vakavia (mahdollisesti kuolemaan johtavia) keuhkovaurioita. Keuhkovauriot saattavat esiintyä vuosia hoidon jälkeen. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos tunnet jotakin seuraavista oireista: hengästyminen, itsepintainen yskä, rintakivut, jatkuva heikkous/väsymys.
- vaikea pahoinvointi ja oksentelu
  - iholla käytettynä ihotulehdus (dermatiitti)
  - tahaton kontakti ihon kanssa voi aiheuttaa ohimenevää hyperpigmentaatiota (ihon tai kynsien paikallinen tummuminen)

#### **Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)**

- Akuutit leukemiat ja luuytimen dysplasiat (luuytimen epänormaali kehitys). Oireita voivat olla verenvuoto ikenistä, luukipu, kuume, usein toistuvat infektiot, usein toistuva tai voimakas nenäverenvuoto, turvonneiden imusolmukkeiden aiheuttamat kyhmyt kaulassa ja sen ympärillä, kainalossa, vatsan alueella tai nivusissa, ihon kalpeus, hengästyminen, heikotus, väsymys tai yleinen energisyyden väheneminen
- anemia (punaisten verisolujen määrän väheneminen veressä)
- enkefalopatia (aivosairaus). Oireita voivat olla lihassheikkous jollakin alueella, vaikeus tehdä päätöksiä tai keskittyä, tahaton nytkähtely, vapina, puhumis- ja nielemisvaikeudet, epileptiset kohtaukset

- ruokahaluttomuus
- ummetus
- ripuli
- suun ja huulten tulehdus
- palautuva maksatoksisuus suuriannoksissa hoidossa. Tämä voi aiheuttaa maksan entsyymien ja bilirubiinin määrän lisääntymistä (havaitaan verikokeilla)
- hiustenlähtö
- ihon punoitus
- pistoskohdan reaktiot

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta):

- veno-okklusiivinen sairaus (laskimoiden etenevä tukkeutuminen), jossa maksan hyvin pienet laskimot tukkeutuvat. Oireina voivat olla seuraavat: nesteen kertyminen vatsan alueelle, pernan laajentuminen, voimakas verenvuoto ruokatorvesta, ihon ja silmän lasiaisen keltaisuus
- interstitiaalisen fibroosin aiheuttamat hengitysvaikeudet (alhaisilla annoksilla)
- munuaisongelmat
- gynekomastia (rintojen kasvu miehillä)

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- lihaskipu
- epileptisiä kohtauksia, mukaan lukien epileptinen sarjakohtaus
- kudonvauriot injektioalueella vuodon vuoksi
- hedelmättömyys
- Karmustiinin on osoitettu vaikuttavan haitallisesti syntymättömien lasten kehitykseen
- elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet (ja elektrolyyttitasapainon häiriöt (veren matalat kalium-, magnesium- ja fosfaattiarvot))

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Miten Carmustine Obviusta säilytetään**

Tätä lääkettä säilyttää lääkärisi tai muu terveydenhuoltoalan ammattilainen.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

#### Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen Carmustine Obvius pysyy vakaana 3 tunnin ajan säilytettynä lasisäiliössä ja valolta suojattuna.

Liuos on annettava kolmen tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen. Käyttövalmis liuos on suojattava valolta annon loppuun asti.

Älä heitä lääkkeitä viemäriin äläkä talousjätteisiin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Carnustine Obvius sisältää

- Vaikuttava aine on karmustiini.  
Yksi injektiopullo sisältää 100 mg karmustiinia.  
Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 3,3 mg karmustiinia.
- Apuaineet:
  - Jauhe: Ei apuaineita.
  - Liuotin: Etanoli, vedetön.

### Carmustine Obvius -valmisteen kuvaus ja pakkauksen sisältö

Carmustine Obvius on kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä (liuosta) varten

Kuiva-aine on valkoista tai melkein valkoista jauhetta ruskeassa injektiopullossa.  
Liuotin on väritöntä kirkasta nestettä värittömässä lasiampullissa.

Yksi pakkaus Carmustine Obvius -valmistetta sisältää yhden injektiopullon, jossa on 100 mg kuiva-ainetta, ja yhden ampullin, jossa on 3 ml liuotinta.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

**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

**Danmark, Sverige, Norge,  
Suomi/Finland, Ísland**

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

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

**Polska**  
Medac GmbH Sp. z o.o.

Oresund  
Sundvaenget 10  
2900 Hellerup  
Denmark  
Tlf: + 45 (0)40763916  
info@oresundpharma.com

**Deutschland**  
medac Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH,  
Theaterstrasse 6  
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

Oddzial w Polsce  
ul. Postepu 21 B  
PL-02-676 Warszawa  
Tel.: + 48 (0)224300030  
contact@medac.pl

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta saa Euroopan lääkeviraston verkkosivulta  
<http://www.ema.europa.eu/ema/>.

-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

*Nämä tiedot ovat lyhyt kuvaus lääkkeen valmistamisesta ja/tai käsittelystä, yhteensopimattomuuksista, annostuksesta, yliannostuksesta tai valvontatoimenpiteistä ja laboratoriotutkimuksista ja perustuvat nykyiseen valmisteyhteenvetoon.*

Carmustine Obvius -kuiva-aine ei sisällä säilöntäaineita eikä sitä ole tarkoitettu moniannosinjektiopulloksi. Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen pitää suorittaa aseptisissa olosuhteissa.

Suositteluja säilytysolosuhteita noudattamalla voidaan välttää avaamattoman pullon sisällön pilaantuminen pakkauksessa mainittuun viimeiseen käyttöpäivään asti.

Kylmäkuivattu tuote ei sisällä säilöntäaineita ja soveltuu vain kertakäyttöön. Kuiva-aine voi olla hienoa jauhetta. Kylmäkuivattu kuiva-ainekakku on kuitenkin mekaanisesti epästabiili ja sen vuoksi kuiva-aine voi olla myös karkeampaa tai kokkareista. Valmisteen sulamisen seurauksena voi muodostua rasvainen kalvo. Tällaista valmistetta ei voi hyväksyä käyttöön yli 30 °C lämpötilapoikkeamien riskin vuoksi. Tällaista lääkevalmistetta ei saa käyttää. Jos et ole varma siitä, onko tuote säilynyt asianmukaisesti kylmänä, sinun täytyy tarkastaa jokainen tukkupakkauksen injektiopullo välittömästi. Tarkasta asia tutkimalla injektiopulloa kirkaassa valossa.

#### Kuiva-aineen saattaminen käyttövalmiiksi ja laimennus

Liuota 100 mg:n karmustiini-kuiva-aine 3 ml:aan kylmää steriiliä etanolia alkuperäispakkauksessa (ruskea lasinen injektiopullo). Karmustiinin täytyy olla täysin liuennut etanoliin ennen kuin steriili injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään. Lisää sitten 27 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä alkoholiliuokseen. 30 ml:n kantaliuos täytyy sekoittaa perusteellisesti. Kun käyttövalmiiksi saattaminen tehdään ohjeen mukaisesti, saadaan kirkasta väritöntä tai vaaleankeltaista kantaliuosta.

Kantaliuos (30 ml) laimennetaan välittömästi lisäämällä se joko 500 ml:aan glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml (5 %)) tai 500 ml:aan natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml (0,9 %)) lasisäiliöissä. Näin saatua 530 ml laimennettua, käyttövalmista liuosta sekoitetaan vähintään 10 sekuntia ennen antoa.

Käyttövalmiiden infuusioliuosten pH-arvot ja osmolaarisuutta koskevat luvut ovat seuraavat:  
pH 4,0–5,0 ja 385–397 mOsm/l (jos laimennettu glukoosi-injektioliuoksella 50 mg/ml [5 %]) ja pH 4,0–6,8 ja 370–378 mOsm/l (jos laimennettu natriumkloridi-injektioliuoksella 9 mg/ml [0,9 %]).

#### Antotapa

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos (ts. käyttövalmis liuos) annetaan laskimonsisäisenä tiputuksena 1–2 tunnin aikana. Infuusio on saatava päätökseen 3 tunnin sisällä lääkkeen valmistamisesta käyttövalmiiksi/laimennuksesta. Infuusio annetaan polyeteenisillä infuusiövälineillä, jotka eivät sisällä PCV:tä.

Lääkevalmisteen annon aikana käytettävän säiliön on oltava soveltuvaa lasia. Lisäksi käyttövalmis liuos on suojattava valolta (esim. säiliön ympärille kiedottu alumiinifolio), ja sitä suositellaan säilytettäväksi alle 20–22 °C lämpötilassa, koska karmustiini hajoaa nopeammin korkeissa lämpötiloissa.

Infuusio annetaan polyeteenisillä infuusiövälineillä, jotka eivät sisällä PCV:tä.

Carmustine Obvius -infusion antaminen lyhyemmässä ajassa saattaa aiheuttaa pistoskohdassa voimakasta kipua ja polttavaa tunnetta. Pistosaluetta on tarkkailtava tiputuksen aikana.

Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia ohjeita täytyy noudattaa.

### Annostus ja laboratoriotutkimukset

#### Aloitusannokset

Kun Carmustine Obviusta käytetään yksilääkehoitona, suositeltu annos aikaisemmin hoitamattomilla potilailla on 150–200 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 6 viikon välein. Annos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna päivittäisiin infuusioihin, esim. 75–100 mg/m<sup>2</sup> kahtena peräkkäisenä päivänä.

Kun Carmustine Obviusta käytetään yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden kanssa tai potilailla, joiden luuydinvarasto on ehtynyt, annosta on syytä muuttaa potilaan hematologisen profiilin mukaan alla esitetyllä tavalla.

#### Valvonta ja peräkkäiset annokset

Carmustine Obvius -hoitajaksoa ei saa toistaa ennen kuin verisolujen arvot ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle (verihiutaleet yli 100 000/mm<sup>3</sup>, leukosyytit yli 4 000/mm<sup>3</sup>). Tämä kestää tavallisesti kuusi viikkoa. Verisolujen määrää on seurattava usein, eikä hoitajaksoa saa viivästyneen hematologisen toksisuuden vuoksi toistaa ennen kuin kuusi viikkoa on kulunut. Sekä yksilääkehoidossa että annettaessa lääkettä yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden kanssa aloitusannosta seuraavat annokset on mukautettava potilaan aikaisemman annoksen aiheuttaman hematologisen vasteen mukaan. Seuraavaa aikataulua suositellaan ohjeena annostelun muuttamiseen:

<i>Nadiiri edellisen annoksen jälkeen</i>		<i>Annettavan annoksen prosenttiosuus edellisestä annoksesta</i>
<i>Leukosyytit/mm<sup>3</sup></i>	<i>Verihiutaleet/mm<sup>3</sup></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%

Jos aloitusannoksen jälkeinen nadiiri ei leukosyyttien ja verihiutaleiden osalta osu samalle riville (leukosyyttejä on esim. > 4 000 ja verihiutaleita < 25 000), käytetään edellisen annoksen pienimmän prosenttiosuuden antanutta arvoa (esim. verihiutaleet < 25 000, jolloin annetaan enintään 50 % edellisestä annoksesta).

Karmustiinihoidolle ei ole ajallisia rajoituksia. Jos hoitovastetta ei saada tai esiintyy vakavia tai sietämättömiä haittavaikutuksia, karmustiinihoito on lopetettava.

#### HPCT:tä edeltävä valmisteluhoito

Karmustiinia annetaan pahanlaatuisia verisairauksia sairastaville potilaille laskimoon annoksena 300–600 mg/m<sup>2</sup> yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa ennen HPCT:tä.

### Erityispotilasryhmät

#### Pediatriiset potilaat

Karmustiinia ei saa käyttää alle 18-vuotiailla lapsilla turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi.

#### Ikäkkäät potilaat

Yleensä annoksen valitsemisessa ikääntyneemmälle henkilölle on noudatettava varovaisuutta. Tavallisesti on syytä aloittaa alhaisemmista annoksista ottaen huomioon maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan heikentymisen suurempi yleisyys, yhtäaikaisten sairauDET tai muu lääkehoito. Koska ikääkäämmillä potilailla munuaisten toiminta on todennäköisemmin heikentynyt, annosten määrittämisessä on noudatettava varovaisuutta. Glomerulussuodatusnopeutta on seurattava ja annosta pienennettävä tämän perusteella.

#### Munuaisten vajaatoiminta



Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, Carmustine Obvius -annosta on pienennettävä, jos glomerulussuodatusnopeus hidastuu.

Yhteensopivuus/yhteensopimattomuus säiliöiden kanssa

Liuos on epästabili polyvinyylidikloridisäiliöissä. Kaikkien karmustiiniliuoksen kanssa kosketuksiin joutuvien muovien (esim. infuusiövälineistö, jne.) on oltava polyeteenimuovia, joka ei sisällä PVC:tä. Muussa tapauksessa on käytettävä lasisia välineitä.