

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Carmustine Obvius 100 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs pulvera ar pulveri flakons infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg karmustīna (*carmustine*).

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) viens ml šķīduma satur 3,3 mg karmustīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra šķīdinātāja ampula satur 3 ml bezūdens etilspirta (atbilst 2,37 g).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts pulveris jeb liofilizāts.

Šķīdinātājs: bezkrāsains, dzidrs šķidrums.

Lietošanai gatavā infūziju šķīduma pH līmenis un osmolaritāte:

pH 4,0–5,0 un 385–397 mOsm/l (ja atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu injekcijām)
un

pH 4,0–6,8 un 370–378 mOsm/l (ja atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Karmustīns efektīvi iedarbojas uz šādiem ļaundabīgiem audzējiem, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretaudzēju līdzekļiem un/vai citu veidu terapiju (staru terapiju, operāciju):

- smadzeņu audzēji (glioblastoma, smadzeņu stumbra gliomas, meduloblastoma, astrocitoma un ependimoma), smadzeņu metastāzes;
- nehodžkina limfomas un Hodžkina slimības sekundārā terapija;
- kuņģa-zarnu trakta audzēji;
- ļaundabīga melanoma kombinācijā ar citiem pretaudzēju līdzekļiem;
- kā sagatavojoša terapija pirms autologo asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*HPCT – haematopoietic progenitor cell transplantation*) ļaundabīgu hematoloģisku slimību (Hodžkina slimība/nehodžkina limfoma) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Carmustine Obvius drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi ķīmijterapijas jomā un atbilstošā medicīniskā uzraudzībā.

Devas

Sākotnējās devas

Ieteicamā Carmustine Obvius kā monoterapijas deva iepriekš neārstētiem pacientiem ir 150–200 mg/m², ievadot intravenozi ik pēc sešām nedēļām. To var ievadīt kā vienu devu vai dalīt infūzijās pa 75–100 mg/m² dienā divas dienas pēc kārtas.

Ja Carmustine Obvius lieto kombinācijā ar citām mielosupresīvām zālēm vai pacientiem, kuriem ir izsīkušas kaulu smadzeņu rezerves, deva jāpielāgo atbilstoši pacienta hematoloģiskajam profilam, kā tālāk norādīts.

Uzraudzība un turpmākās devas

Carmustine Obvius kursu nedrīkst atkārtot, kamēr nav atjaunojies pieņemams asins komponentu līmenis asinsritē (trombocītu skaits virs 100 000/mm³, leikocītu skaits virs 4000/mm³), un tas parasti tiek sasniegts sešu nedēļu laikā. Bieži jākontrolē pacienta asinsaina, un vēlīnas hematoloģiskās toksicitātes dēļ atkārtoti zāļu kursu nedrīkst nozīmēt agrāk kā pēc sešām nedēļām.

Turpmākās devas pēc sākotnējās devas jāpielāgo atbilstoši pacienta hematoloģiskajai atbildes reakcijai uz iepriekšējo devu gan monoterapijas gadījumā, gan kombinētajā terapijā ar citām mielosupresīvām zālēm. Tālāk norādītā shēma ir ieteikums devu pielāgošanai.

1. tabula.

<i>Zemākais rādītājs pēc iepriekšējās devas</i>		<i>Nepieciešamais procentuālais īpatsvars no iepriekšējās devas</i>
<i>Leikocīti/mm³</i>	<i>Trombocīti/mm³</i>	
> 4000	> 100 000	100%
3000–3999	75 000–99 999	100%
2000–2999	25 000–74 999	70%
< 2000	< 25 000	50%

Ja zemākais leikocītu un trombocītu skaits pēc sākotnējās devas neatbilst vienai un tai pašai rindiņai (piemēram, leikocīti > 4000 un trombocīti < 25 000), jāizmanto attiecīgajam skaitam atbilstošā zemākā procentuālā daļa no iepriekšējās devas (piemēram, ja trombocīti ir < 25 000, tad jālieto maksimāli 50 % no iepriekšējās devas).

Karmustīna terapijas ilgums nav ierobežots. Ja audzēju joprojām nevar izārstēt vai pacientam rodas nopietnas vai nepanesamas blakusparādības, karmustīna terapija ir jāpārtrauc.

Sagatavojoša terapija pirms HPCT

Karmustīnu lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pacientiem ar ļaundabīgām hematoloģiskām slimībām pirms HPCT, intravenozi ievadot 300–600 mg/m² devu.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Karmustīns ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Izvēloties devu gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība, un parasti ārstēšana jāuzsāk ar zemāko diapazona devu, jo šajā pacientu grupā biežāk sastopama pavājināta aknu, nieru vai

sirds darbība, kā arī jāņem vērā pacienta blakusslimības vai ārstēšana ar citām zālēm. Tā kā gados vecākiem pacientiem biežāk iespējama pavājināta nieru darbība, deva jāizvēlas piesardzīgi, jākontrolē glomerulārās filtrācijas ātrums un atbilstoši tam jāsamazina deva.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Carmustine Obvius deva ir jāsamazina, ja ir samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums.

Lietošanas veids

Carmustine Obvius ir paredzētas intravenozai ievadīšanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Sajaucot pulveri ar pievienoto šķīdinātāju, šķīdums jāsatavo, pievienojot vēl 27 ml ūdens injekcijām. Sagatavojot un atšķaidot zāles atbilstoši ieteikumiem, tiek iegūts dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens izejas šķīdums, kuru pēc tam jāatšķaida ar 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīduma injekcijām.

Iegūto lietošanai gatavo šķīdumu infūzijām pēc tam nekavējoties jāievada vienas līdz divu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, sargājot to no gaismas. Infūzijas ilgums nedrīkst būt mazāks par vienu stundu, citādi tā izraisīs dedzinošu sajūtu un sāpes injekcijas vietā. Zāļu ievadīšanas laikā jākontrolē injekcijas vieta.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem nitrozourīnvielām atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smags kaulu smadzeņu nomākums.

Smagi (termināli) nieru darbības traucējumi.

Bērni un pusaudži.

Barošana ar krūti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ziņots par plaušu toksicitāti, kam raksturīgi infiltrāti plaušās un/vai plaušu fibroze ar sastopamības biežumu līdz 30 %. Tā var rasties trīs gadu laikā pēc ārstēšanas, un šķiet, ir atkarīga no devas, kumulatīvās devas no 1200 līdz 1500 mg/m² ir saistītas ar paaugstinātu plaušu fibrozes varbūtību. Riska faktori ietver smēķēšanu, esošu elpceļu saslimšanu, iepriekšējas patoloģijas radioloģiskajos izmeklējumos, secīgu vai vienlaicīgu krūškurvja apstarošanu un saistību ar citiem līdzekļiem, kas izraisa plaušu bojājumus. Pirms terapijas uzsākšanas jāveic plaušu funkcijas izmeklējumi un krūškurvja rentgenogrāfija, kā arī regulāri jāizmeklē plaušu funkcija ārstēšanas laikā. Īpaši riskam pakļauti ir pacienti, kuriem sākotnējā stāvoklī forsētā vitālā kapacitāte (*FVC*) vai oglekļa monoksīda difūzijas kapacitāte (*DLCO*) ir mazāka nekā 70 % no prognozētās vērtības.

Ziņots par paaugstinātu plaušu toksicitātes risku sievietēm, izmantojot sagatavojošo terapiju un *HPCT*. Līdz šim šāds paaugstināts risks ir aprakstīts attiecībā uz ārstēšanu pašu par sevi, tai skaitā sagatavojošo shēmu bez karmustīna (piemēram, TBI (kopējā ķermeņa apstarošana) vai busulfāna un ciklofosfamīda shēmu) vai ar karmustīnu (*BEAM* shēma: karmustīns, etopozīds, citarabīns un melfalāns vai *CBV* shēma: ciklofosfamīds, karmustīns un etopozīds).

Ir pierādīts, ka, terapija ar lielām karmustīna devām (īpaši 600 mg/m²) pirms hematopoētisko (asinsrades) cilmes šūnu transplantācijas, paaugstina plaušu toksicitātes sastopamības un smaguma pakāpes risku. Tādēļ pacientiem, kuriem ir citi plaušu toksicitātes riski, ir jāizvērtē karmustīna lietošana attiecībā pret risku.

Terapijā lietojot lielas karmustīna devas, paaugstinās infekciju, sirds, aknu, kuņģa-zarnu trakta un nieru toksicitātes, kā arī nervu sistēmas slimību un elektrolītu noviržu (hipokaliēmijas, hipomagnēmijas un hipofosfatēmijas) rašanās risks un smaguma pakāpe.

Pacientiem ar blakusslimībām un smagāku slimības gaitu ir augstāks nevēlamo blakusparādību risks. Tas īpaši jāņem vērā gados vecākiem pacientiem.

Pirms ārstēšanas jāpārbauda arī aknu un nieru darbība, un tā regulāri jākontrolē arī terapijas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar ķīmijterapijas līdzekļiem var rasties neitropēnisks enterokolīts, kas ir ar terapiju saistīta nevēlamā blakusparādība.

Karmustīns ir kancerogēns žurkām un pelēm devās, kas ir mazākas par cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Bieži sastopama un smaga karmustīna blakusparādība ir kaulu smadzeņu toksicitāte. Vismaz sešas nedēļas pēc zāļu devas ievadīšanas ir bieži jākontrolē pilna asinsaina. Ja pēc iepriekšējās ķīmijterapijas devas vai kāda cita iemesla dēļ ir samazinājies trombocītu, leukocītu vai eritrocītu skaits asinsritē, deva ir jāpielāgo; skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā. Terapijas laikā regulāri jāpārbauda un jākontrolē aknu, nieru un plaušu darbība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atkārtotu Carmustine Obvius devu nedrīkst ievadīt biežāk nekā reizi sešās nedēļās. Karmustīna izraisītā kaulu smadzeņu toksicitāte ir kumulatīva, tāpēc jāapsver devas pielāgošana, pamatojoties uz zemāko asins šūnu skaitu pēc iepriekšējo devu ievadīšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Karmustīna tieša ievadīšana miega artērijā tiek uzskatīta par eksperimentālu un ir saistīta ar okulāro toksicitāti.

Šo zāļu 600 mg/m² devas ievadīšanas pieaugušajam ar ķermeņa masu 70 kg rezultātā etilspirta iedarbība ir 370 mg/kg, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas asinīs (*AKA*) paaugstināšanos par aptuveni 61,7 mg/100 ml. Salīdzinājumam – pieaugušam cilvēkam, kurš izdzer glāzi vīna vai 500 ml alus, *AKA* varētu būt aptuveni 50 mg/100 ml. Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur, piemēram, propilēnglikolu vai etilspirtu, var izraisīt etilspirta uzkrāšanos un nevēlamu blakusparādību rašanos. Tā kā šīs zāles parasti ievada lēni 6 stundu laikā, alkohola ietekme var mazināties.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fenitoīns un deksametazons

Lietojo kombinācijā ar ķīmijterapijas zālēm paredzama pretepilepsijas zāļu aktivitātes samazināšanās.

Cimetidīns

Lietošana vienlaicīgi ar cimetidīnu izraisa aizkavētu, būtisku, iespējamu un pastiprinātu karmustīna toksisko iedarbību (jo tiek inhibēts karmustīna metabolisms).

Digoksīns

Lietošana vienlaicīgi ar digoksīnu izraisa aizkavētu, mērenu, iespējamu un pavājinātu digoksīna iedarbību (jo samazinās digoksīna absorbcija).

Melfalāns

Lietošana vienlaicīgi ar melfalānu paaugstina plaušu toksicitātes risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes, lai izvairītos no grūtniecības ārstēšanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc terapijas.

Pacientiem vīriešiem ieteicams lietot piemērotus kontracepcijas līdzekļus karmustīna terapijas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc ārstēšanas.

Grūtniecība

Karmustīnu nedrīkst lietot grūtniecēm. Lietošanas drošums grūtniecības laikā nav noteikts, tāpēc ir rūpīgi jāizvērtē ieguvums un toksicitātes risks. Karmustīns ir embriotoksisks žurkām un trušiem un teratogēns žurkām devās, kas līdzvērtīgas cilvēkiem paredzētajām devām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja Carmustine Obvius tiek lietotas grūtniecības laikā vai terapijas laikā pacientei iestājas grūtniecība, paciente ir jāinformē par potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai karmustīns/metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Carmustine Obvius ir kontraindicētas bērna barošanas ar krūti laikā un līdz septiņām dienām pēc ārstēšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Karmustīns var pasliktināt vīriešu fertilitāti. Vīrieši jāinformē par potenciālo neauglības risku, un viņiem jāiesaka pirms ārstēšanas ar karmustīnu konsultēties ar fertilitātes/ģimenes plānošanas speciālistu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Carmustine Obvius neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču jāņem vērā iespējamība, ka alkohola daudzums šajās zālēs var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas radušās ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, bet tās ne vienmēr ir izraisījušas šīs zāles. Tā kā klīniskie pētījumi ir veikti ļoti specifiskos apstākļos, novērotais nevēlamo blakusparādību biežums var neatbilst biežumam, kas novērojams klīniskajā praksē. Nevēlamās blakusparādības sarakstā parasti iekļauj, ja zāļu monogrāfijā vai pivotālajos pētījumos ziņots, ka tās radušās vairāk nekā 1 % pacientu, un/vai ja tās atzītas par klīniski nozīmīgām. Ja ir pieejami placebo kontrolēti pētījumi, nevēlamās blakusparādības iekļauj sarakstā tad, ja to sastopamība zāļu lietotāju grupā ir par $\geq 5\%$ augstāka.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā tabulā norādītas karmustīna nevēlamās blakusparādības, kas uzskaitītas pēc *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma, sākot ar nopietnākajām blakusparādībām: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Akūta leikoze, kaulu smadzeņu displāzija – pēc ilgstošas lietošanas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		

	Ļoti bieži	Mielosupresija
	Bieži	Anēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Ataksija, reibonis, galvassāpes
	Bieži	Encefalopātija (ārstējot ar lielām devām, atkarīga no devas)
	Nav zināmi	Muskuļu sāpes, <i>status epilepticus</i> , krampji, toniski-kloniskas (<i>grand mal</i>) lēkmes
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Okulārā toksicitāte, pārejošs konjunktīvas apsārtums un neskaidra redze tīklenes asiņošanas dēļ
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	Hipotensija šķīdinātāja sastāvā esošā alkohola dēļ (ārstējot ar lielām devām)
	Nav zināmi	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Flebīts
	Reti	Vēnu oklūzija (ārstējot ar lielām devām)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Plaušu toksicitāte, intersticiāla fibroze (ilgstošas terapijas gadījumā un saistīta ar kumulatīvo devu)* Pneimonīts
	Reti	Intersticiāla fibroze (lietojot mazākas devas)
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Emetogēns potenciāls Slikta dūša un vemšana – smaga
	Bieži	Anoreksija, aizcietējums, caureja, stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatotoksicitāte, atgriezeniska, rodas novēloti līdz 60 dienām pēc zāļu lietošanas (ārstējot ar lielām devām un atkarībā no devas), kas izpaužas ar šādām pazīmēm: <ul style="list-style-type: none"> - atgriezeniska bilirubīna līmeņa paaugstināšanās; - atgriezeniska sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās; - ASAT līmeņa paaugstināšanās, atgriezeniska.

Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Dermatīts lokālas lietošanas gadījumā mazinās, lietojot zemāku zāļu koncentrāciju, pārejoša hiperpigmentācija, zālēm nejauši nonākot saskarē ar ādu.
	Bieži	Alopēcija, pietvīkums (šķīdinātāja sastāvā esošā alkohola dēļ; pastiprinās, ja zāļu ievadīšanas ilgums pārsniedz 1–2 h), reakcijas injekcijas vietā.
	Nav zināmi	Ekstravazācijas risks: var izraisīt čūlas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti	Nieru toksicitāte
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Reti	Ginekomastija
	Nav zināmi	Neauglība, teratoģenēze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināmi	Elektrolītu novirzes (hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipofosfatēmija)

* Par paaugstinātu plaušu toksicitātes risks ziņots sievietēs, izmantojot sagatavojošo terapiju un *HPCT*. Līdz šim šāds paaugstināts risks ir aprakstīts attiecībā uz ārstēšanu pašu par sevi, tai skaitā sagatavojošo shēmu bez karmustīna (piemēram, *TBI* (kopējā ķermeņa apstarošana) vai busulfāna un ciklofosfamīda shēmu) vai ar karmustīnu (*BEAM* shēma: karmustīns, etopozīds, citarabīns un melfalāns vai *CBV* shēma: ciklofosfamīds, karmustīns un etopozīds).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Mielosupresija

Mielosupresija ir ļoti bieži sastopama un sākas 7–14 dienas pēc zāļu ievadīšanas, bet pāriet 42–56 dienas pēc zāļu ievadīšanas. Mielosupresija ir saistīta ar devu un kumulatīvo devu un bieži norit divās fāzēs.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības

Plaušu fibroze (ar letālu iznākumu), plaušu infiltrācija

Plaušu toksicitāte ir novērota līdz 30 % pacientu. Gadījumos, kad plaušu toksicitāte sākas agrīni (trīs gadu laikā pēc ārstēšanas), veidojās infiltrāti plaušās un/vai bija plaušu fibroze, kas dažos gadījumos bija letāla. Šie pacienti bija vecumā no 22 mēnešiem līdz 72 gadiem. Riska faktori ietver smēķēšanu, elpceļu slimību, radiogrāfiski pierādītas esošas patoloģijas, secīgu vai vienlaicīgu krūškurvja apstarošanu, kā arī šo zāļu lietošanu kopā ar citām aktīvām vielām, kas var izraisīt plaušu bojājumus. Šo blakusparādību sastopamība varētu būt atkarīga no devas; 1200–1500 mg/m² lielas kumulatīvās devas ir saistītas ar paaugstinātu plaušu fibrozes varbūtību. Ārstēšanas laikā regulāri jāveic plaušu darbības izmeklējumi (*FVC*, *DLCO*). Īpaši riskam pakļauti ir pacienti, kuriem sākotnējā stāvoklī forsētā vitālā kapacitāte vai oglekļa monoksīda difūzijas kapacitāte ir mazāka par 70 % no prognozētās vērtības.

Pacientiem, kuri karmustīnu saņēmuši bērībā vai pusaudžu gados, ir aprakstīti ļoti aizkavēti plaušu fibrozes gadījumi (līdz 17 gadiem pēc ārstēšanas).

17 pacientu, kuri izdzīvoja pēc smadzeņu audzējiem bērībā, ilgtermiņa novērošanā 8 nomira no plaušu fibrozes. Divos no šiem 8 gadījumiem pacientiem nāve iestājās pirmo 3 gadu laikā pēc ārstēšanas, bet 6 gadījumos pacienti nomira 8–13 gadus pēc ārstēšanas. Ārstēto pacientu vecuma

mediāna nāves brīdī bija 2,5 gadi (1–12 gadi), un ilgstoši izdzīvojušo ārstēto pacientu vecuma mediāna nāves brīdī bija 10 gadi (5–16 gadi). Visi pacienti, kas ārstēšanas laikā bija jaunāki par 5 gadiem, mira no plaušu fibrozes. Ne karmustīna deva, ne papildus saņemtā vinkristīna deva vai spinālā apstarošana neietekmēja letālo iznākumu.

Arī visiem pārējiem izdzīvojušajiem pacientiem, kas bija pieejami novērošanai, tika diagnosticēta plaušu fibroze. Karmustīns ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Plaušu toksicitāte ir izpaudusies arī pēcreģistrācijas periodā kā pneimonīts un intersticiāla plaušu slimība. Pneimonīts ir novērots, lietojot > 450 mg/m² devas, un intersticiāla plaušu slimība ir novērota ilgstošas terapijas gadījumā un lietojot kumulatīvas devas > 1400 mg/m²

Emetogēnais potenciāls

Emetogēnais potenciāls ir augsts, lietojot > 250 mg/m² devas, un augsts līdz vidēji augsts, lietojot ≤ 250 mg/m² devas. Slikta dūša un vemšana ir smaga, sākas 2–4 h laikā pēc zāļu ievadīšanas un ilgst 4–6 h.

Nieru toksicitāte

Nieru toksicitāte ir reti sastopama, bet rodas, lietojot kumulatīvas devas < 1000 mg/m²

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju [V pielikumā](#).

4.9. Pārdozēšana

Galvenais intoksikācijas simptoms ir mielosupresija. Turklāt var rasties šādas nopietnas nevēlamās blakusparādības: aknu nekroze, intersticiāls pneimonīts un encefalomiēlīts. Īpašs antidots nav pieejams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, alkilējošie līdzekļi, nitrozourīnvielas atvasinājumi, ATĶ kods: L01AD01

Darbības mehānisms

Karmustīns ir šūnu cikla fāzes nespecifisks nitrozourīnvielas tipa pretaudzēju līdzeklis, kas ar dažādiem mehānismiem izraisa audzēja citotoksicitāti. Tas kā alkilējošs līdzeklis spēj alkilēt reaktīvās vietas uz nukleoproteīnu virsmas, tādējādi traucējot DNS un RNS sintēzi un DNS reparāciju. Karmustīns spēj veidot šķērssaites DNS pavedienu iekšpusē un tādējādi novērš DNS replikāciju un transkripciju. Turklāt ir zināms, ka karmustīns karbamilē uz proteīniem esošās lizīna atliekas, neatgriezeniski inaktivējot enzīmus, tai skaitā glutationa reduktāzi. Karmustīna karbamilējošā aktivitāte kopumā tiek uzskatīta par mazāk nozīmīgu nekā alkilējošā aktivitāte, iedarbojoties uz audzējiem, bet karbamilācija var inhibēt DNS reparāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Karmustīna pretaudzēju un toksiskā iedarbība varētu būt saistīta ar tā metabolītiem. Karmustīns un radniecīgie nitrozourīnvielas atvasinājumi ir nestabili ūdens šķīdumos un spontāni noārdās, veidojot reaktīvus starpproduktus, kas var izraisīt alkilāciju un karbamilāciju. Tiek uzskatīts, ka alkilējošie starpprodukti nosaka karmustīna pretaudzēju iedarbību. Taču pastāv atšķirīgi viedokļi par karbamilējošo starpproduktu lomu kā nitrozourīnvielas atvasinājumu bioloģiskās iedarbības pārnēsājiem. No vienas puses, ziņots, ka to karbamilējošā aktivitāte pastiprina to

patmatvielu citotoksisko iedarbību, inhibējot DNS reparācijas enzīmus. No otras puses, tiek izteikti minējumi, ka karbamilējošās grupas var izraisīt dažus no karmustīna toksiskās iedarbības veidiem

Karmustīns ir lipofīlisks, tāpēc tas viegli šķērso hematoencefālo barjeru.

Pediātriskā populācija

Carmustine Obvius nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo pastāv augsts plaušu toksicitātes risks.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas karmustīns ātri noārdās, un pēc 15 minūtēm vairs nevar konstatēt veselu vielu. Tā kā karmustīns labi šķīst taukos un fizioloģiskā pH vidē nejonizējas, tas ļoti viegli šķērso hematoencefālo barjeru. Radioaktivitātes līmenis cerebrospinālajā šķidrumā parasti ir vismaz par 50 % augstāks nekā vienlaikus mērītais līmenis plazmā. Karmustīna kinētikai cilvēka organismā ir raksturīgs divnodalījumu modelis. Pēc vairāk nekā stundu ilgas intravenozas infūzijas karmustīna līmenis plazmā krītas divfāziski. Eliminācijas pusperiods α ir 1–4 minūtes, bet eliminācijas pusperiods β ir 18–69 minūtes.

Biotransformācija

Tiek uzskatīts, ka karmustīna metabolīti izraisa pretaudzēju un toksisko iedarbību.

Eliminācija

Apmēram 60–70 % no kopējās devas izdalās urīnā 96 stundu laikā, bet apmēram 10 % izdalās respiratori kā CO₂. Atlikušā daudzuma eliminācija vēl nav noteikta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Karmustīns bija embriotoksisks un teratogēns žurkām un embriotoksisks trušiem tādās devās, kas līdzvērtīgas cilvēkiem paredzētajām devām. Karmustīns ietekmēja žurku tēviņu fertilitāti devās, kas ir augstākas par cilvēkiem paredzētajām. Karmustīns atbilstošās klīniskajās devās bija kancerogēns žurkām un pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Nav palīgvielu.

Šķīdinātājs

Etilspirts, bezūdens.

6.2. Nesaderība

Intravenozai ievadīšanai paredzētais šķidrums ir nestabils polivinilhlorīda tvertnēs. Visiem plastmasas priekšmetiem, kas nonāk saskarē ar karmustīna šķīdumu infūzijām (piemēram, infūzijas aprīkojumam utt.), jābūt izgatavotiem no PVH nesaturošas polietilēna plastmasas, vai arī jāizmanto stikla tvertnes.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

Šķīdums ir jāievada 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas. Šķīdums līdz ievadīšanas beigām ir jāsargā no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2–8 °C).

Flakonu un ampulu uzglabāt kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris

Brūna I tipa hidrolītiskās klases stikla flakons (50 ml) ar gaiši pelēku 20 mm bromobutilgumijas aizbāzni, noslēgts ar tumši sarkanu noplēšamu alumīnija vāciņu.

Šķīdinātājs

Caurspīdīga I klases stikla ampula (5 ml).

Katrā iepakojumā ir viens flakons ar 100 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai un viena ampula ar 3 ml šķīdinātāja.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Karmustīna pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai nesatur konservantus, un viens flakons nav paredzēts vairākām devām. Zāļu sagatavošana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos.

Saldējot žāvētais jeb liofilizētais preparāts nesatur konservantus un ir paredzēts tikai vienai lietošanas reizei. Liofilizāts var izskatīties kā smalks pulveris, bet pēc rīkošanās ar to tas var kļūt smagāks un neviendabīgāks nekā pulverveida liofilizāts, jo saldējot žāvētā masa ir mehāniski nestabila. Ja uz zālēm ir eļļaina plēve, tas var liecināt par zāļu kušanu. Šādu zāļu lietošana nav pieļaujama, jo pastāv risks, ka tās bijušas pakļautas temperatūrai, kas pārsniedz 30 °C. Šādas zāles vairs nedrīkst lietot. Ja nav pārliecības par to, vai zāles tika atbilstoši atdzesētas, nekavējoties pārbaudiet katru kastītē esošo flakonu. Pārbaudiet flakonu spilgtā gaismā.

Pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai sagatavošana un atšķaidīšana

Izšķīdiniet karmustīnu (100 mg pulvera), pulverim zāļu primārajā iepakojumā (brūnā stikla flakonā) pievienojot 3 ml sterila, atdzesēta etilspirta šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā.

Karmustīns pilnībā jāizšķīdina etilspirtā, pirms pievieno sterilu ūdeni injekcijām.

Pēc tam aseptiskos apstākļos etilspirta šķīdumam pievieno 27 ml sterila ūdens injekcijām.

Iegūtais 30 ml izejas šķīdums ir rūpīgi jāsajauc. Ja sagatavošana veikta atbilstoši ieteikumiem, tiek iegūts dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens izejas šķīdums.

Pēc tam 30 ml izejas šķīdums nekavējoties ir jāatšķaida, 30 ml izejas šķīduma pievienojot stikla traukā ar 500 ml 5 % glikozes vai 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām. Iegūtie 530 ml atšķaidītā šķīduma (tas ir, lietošanai gatavā šķīduma) pirms lietošanas ir vismaz 10 sekundes jāsajauc. Iegūtais lietošanai gatavais šķīdums jāievada 1–2 stundu laikā, un ievadīšana jāpabeidz 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas.

Infūzijai jāizmanto PVH nesaturošs PE infūzijas aprīkojums.

Zāļu ievadīšanas laikā jāizmanto piemērota stikla tvertne. Turklāt lietošanai gatavais šķīdums ir jāsaugā no gaismas (piemēram, ap lietošanai gatavā šķīduma tvertni aptinot alumīnija foliju), un to vēlams uzglabāt temperatūrā, kas nepārsniedz 20–22 °C, jo augstākā temperatūrā karmustīns ātrāk noārdās.

Carmustīne Obvius infūzija, kas veikta ātrāk nekā vienas stundas laikā var izraisīt spēcīgas sāpes un dedzinošu sajūtu injekcijas vietā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Jāievēro norādījumi par pretaudzēju līdzekļu drošu izmantošanu un atkritumu likvidēšanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I) EU/1/18/1278/001

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS Reģistrācijas datums: 2018. gada 19. jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma; ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Carmustine Obvius 100 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
carmustine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg karmustīna.
Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas viens ml šķīduma satur 3,3 mg karmustīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etanols. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons ar 100 mg pulvera
Viena ampula ar 3 ml šķīdinātāja

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks līdzeklis: lietot piesardzīgi. Nepieļaut infūziju šķīduma koncentrāta nonākšanu uz ādas. Var izraisīt iedzimtus defektus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas/atšķaidīšanas: zāļu uzglabāšanas laiku pēc sagatavošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.
Flakonu un ampulu uzglabāt kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jāievēro norādījumi par pretaudzēju līdzekļu drošu likvidēšanu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1278/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PULVERA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Carmustine Obvius 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
carmustine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg karmustīna.
Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas viens ml šķīduma satur 3,3 mg karmustīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
100 mg

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks līdzeklis: lietot piesardzīgi. Nepieļaut infūziju šķīduma koncentrāta nonākšanu uz ādas. Var izraisīt iedzimtus defektus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.

Flakonu uzglabāt kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jāievēro norādījumi par pretaudzēju līdzekļu drošu likvidēšanu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1278/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

ŠĶĪDINĀTĀJA AMPULA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Carmustine Obvius šķīdinātājs
etilspirts, bezūdens
i. v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Tikai atšķaidīšanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Carmustine Obvius **100 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai** karmustīns

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Carmustine Obvius un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums dod Carmustine Obvius
3. Kā lietot Carmustine Obvius
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Carmustine Obvius
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Carmustine Obvius un kādam nolūkam tās lieto

Carmustine Obvius ir zāles, kas satur karmustīnu. Karmustīns pieder pie pretvēža zāļu grupas, ko sauc par nitrozourīnvielas atvasinājumiem un kas darbojas, palēninot vēža šūnu augšanu.

Karmustīns efektīvi iedarbojas uz šādiem ļaundabīgiem audzējiem, lietojot atsevišķi vai kombinācijā ar citiem pretaudzēju līdzekļiem un/vai citu veidu terapiju (staru terapiju, operāciju):

- smadzeņu audzēji (glioblastoma, smadzeņu stumbra gliomas, meduloblastoma, astrocitoma un ependimoma), metastāzes smadzenēs;
- nehodžkina limfomas un Hodžkina slimības sekundārā terapija;
- kuņģa-zarnu trakta vai gremošanas sistēmas audzēji;
- ļaundabīga melanoma (ādas vēzis);
- kā sagatavojoša terapija pirms autologo asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*HPCT – haematopoietic progenitor cell transplantation*) ļaundabīgu hematoloģisku slimību (Hodžkina slimība/nehodžkina limfoma) gadījumā.

2. Kas Jums jāzina pirms Carmustine Obvius lietošanas

Nelietojiet Carmustine Obvius šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret karmustīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja ķīmijterapijas vai kāda cita iemesla dēļ Jums ir nomākta asins šūnu veidošanās kaulu smadzenēs un tāpēc ir samazināts trombocītu, balto asins šūnu (leikocītu) vai sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits;
- ja Jums ir nieru mazspēja smagā pakāpē;
- bērniem un pusaudžiem;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Carmustine Obvius lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nozīmīgākā šo zāļu nevēlamā blakusparādība ir kaulu smadzeņu nomākums, kas var izpausties kā nogurums, ādas un gļotādas asiņošana, infekcijas un drudzis izmainīta asins sastāva dēļ.

Tāpēc vismaz 6 nedēļas pēc zāļu ievadīšanas ārsts kontrolēs Jūsu asinsainu. Lietojot ieteicamās devas, Carmustine Obvius kursu nedrīkst atkārtot biežāk kā reizi sešās nedēļās. Deva tiks noteikta pēc asinsainas rezultātiem.

Pirms ārstēšanas tiks pārbaudīta Jūsu aknu, plaušu un nieru darbība, un to regulāri novēros arī ārstēšanas laikā.

Tā kā Carmustine Obvius var izraisīt plaušu bojājumus, pirms ārstēšanas Jums tiks veikta krūškurvja rentgenogrāfija un plaušu darbības izmeklējumi (skatīt arī punktu "Iespējamās blakusparādības").

Terapija ar lielām Carmustine Obvius devām (līdz 600 mg/m²) ir tikai kombinācijā ar sekojošu cilmes šūnu transplantāciju. Šāda lielāka deva var palielināt plaušu, nieru, aknu, sirds un kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kā arī infekciju un elektrolītu līdzsvara traucējumu (zems kālija, magnija, fosfātu līmenis asinīs) rašanās biežumu vai smaguma pakāpi.

Ārstēšanas laikā ar ķīmijterapijas līdzekļiem var rasties sāpes vēderā (neitropēnisks enterokolīts), kas ir ar terapiju saistīta nevēlamā blakusparādība.

Ārsts Jūs informēs par plaušu bojājumu un alerģisku reakciju iespējamību un to simptomiem. Ja Jums rodas šādi simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu (skatīt 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Carmustine Obvius nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Carmustine Obvius

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tajā skaitā par zālēm, ko var iegādāties bez receptes, piemēram, par šādām zālēm:

- fenitoīns, lieto epilepsijas ārstēšanai;
- deksametazons, lieto kā pretiekaisuma un imūnsupresīvu (imūno sistēmu nomācošu) līdzekli;
- cimetidīns, lieto kuņģa darbības traucējumu, piemēram, gremošanas traucējumu, ārstēšanai;
- dīgoksīns, lieto sirds darbības ritma patoloģiju gadījumā;
- melfalāns, pretvēža zāles.

Carmustine Obvius un alkohols

Alkohola daudzums šajās zālēs var mainīt citu zāļu iedarbību.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un fertilitāte

Carmustine Obvius nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam. Tāpēc šīs zāles parasti nedrīkst lietot grūtniecēm. Ja šīs zāles tomēr lieto grūtniecības laikā, pacientei jābūt informētai par potenciālo risku auglim. Sievietēm reproduktīvajā vecumā ieteicams izmantot efektīvas kontracepcijas metodes, lai izvairītos no grūtniecības, kamēr viņas tiek ārstētas ar šīm zālēm un vismaz sešus mēnešus pēc terapijas.

Pacientiem vīriešiem jāizmanto atbilstoši kontracepcijas līdzekļi, kamēr viņi tiek ārstēti ar Carmustine Obvius un vismaz sešus mēnešus pēc terapijas, lai viņu partnerei neiestātos grūtniecība.

Barošana ar krūti

Šo zāļu lietošanas laikā un līdz septiņām dienām pēc ārstēšanas nedrīkst barot bērnu ar krūti. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Carmustine Obvius neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas vai mehānismu apkalpošanas konsultējieties ar ārstu, jo alkohola daudzums šajās zāles var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Carmustine Obvius satur etilspirtu (alkoholu)

Šīs zāles satur 2,4 g etilspirta (alkohola) flakonā, kas ir līdzvērtīgi 25,92 g maksimālā devā (10 tilp. %). Daudzums šo zāļu maksimālajā devā (600 mg/m² pacientam ar ķermeņa masu 70 kg) ir līdzvērtīgs 648 ml alus vai 259 ml vīna..

Etilspirta daudzums šajās zālēs var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jo tas var ietekmēt Jūsu spriedumu un reaģēšanas ātrumu.

Ja Jums ir epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Etilspirta daudzums šajās zālēs var mainīt citu zāļu iedarbību. Ja Jūs lietojat citas zāles, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat atkarīgs no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot Carmustine Obvius

Carmustine Obvius vienmēr ievadīs veselības aprūpes speciālists ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Pieaugušie

Deva ir atkarīga no Jūsu veselības stāvokļa, ķermeņa virsmas laukuma un reakcijas uz ārstēšanu. Zāles parasti ievada vismaz reizi sešās nedēļās. Ieteicamā Carmustine Obvius kā monoterapijas deva iepriekš neārstētiem pacientiem ir 150–200 mg/m², ievadot intravenozi ik pēc sešām nedēļām. To var ievadīt kā vienu devu vai sadalīt infūzijās pa 75–100 mg/m² dienā divas dienas pēc kārtas. Deva ir atkarīga arī no tā, vai Carmustine Obvius lieto kopā ar citām pretvēža zālēm.

Deva tiks pielāgota atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai uz ārstēšanu.

Ieteicamā Carmustine Obvius deva kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas ir 300–600 mg/m² intravenozi.

Bieži tiks kontrolēta Jūsu asinsaina, lai novērstu toksisku ietekmi uz kaulu smadzenēm, un devu pielāgos pēc vajadzības.

Lietošanas veids

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas Carmustine Obvius ievada vēnā (intravenozi) pa pilienam vienas vai divu stundu ilgās infūzijas veidā, zāļu šķīdumu sargājot no gaismas. Infūzija nedrīkst būt īsāka par vienu stundu, lai izvairītos no dedzinošas sajūtas un sāpēm injekcijas vietā. Zāļu ievadīšanas laikā tiks uzraudzīta injekcijas vieta.

Ārstēšanas ilgumu nosaka ārsts, un tas katram pacientam var atšķirties.

Ja esat lietojis Carmustine Obvius vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, ir maz ticams, ka Jūs varētu saņemt nepareizu devu. Pasakiet ārstam vai medmāsai, ja Jums radušās bažas par saņemto zāļu daudzumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums parādās kaut kas no turpmāk minētā:

pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana, acu plakstiņu, sejas vai lūpu pietūkums, izsitumi vai nieze (īpaši pa visu ķermeni) un sajūta, ka zaudēsiet samaņu. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes.

Carmustine Obvius var izraisīt šādas blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vēlīna mielosupresija (asins šūnu skaita samazināšanās kaulu smadzenēs), kas var paaugstināt infekciju rašanās iespēju, ja ir samazināts balto asins šūnu skaits;
 - ataksija (traucēta spēja koordinēt muskuļu kustības);
 - reibonis;
 - galvassāpes,
 - pārejošs acu apsārtums, neskaidra redze tīklenes asiņošanas dēļ;
 - hipotensija (asinsspiediena pazemināšanās);
 - flebīts (vēnu iekaisums), kas saistīts ar sāpēm, pietūkumu, apsārtumu, jutīgumu;
 - elpceļu traucējumi (ar plaušām saistīti traucējumi) ar elpošanas traucējumiem.
- Šīs zāles var izraisīt smagus (reizēm arī nāvējošus) plaušu bojājumus. Plaušu bojājumi var rasties vairākus gadus pēc ārstēšanas. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem: elpas trūkums, nepārejošs klepus, sāpes krūškurvī, pastāvīgs vājums/nogurums;
- izteikta slikta dūša un vemšana;
 - ādas iekaisums (dermatīts), ja zāles uzklāj uz ādas;
 - nejauši nokļūstot uz ādas, zāles var izraisīt pārejošu hiperpigmentāciju (iekrāsot ādas laukumu vai nagus tumšākā krāsā).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- akūta leikoze un kaulu smadzeņu displāzijas (patoloģiska kaulu smadzeņu veidošanās). Simptomi var būt smaganu asiņošana, kaulu sāpes, drudzis, biežas infekcijas, bieža vai smaga deguna asiņošana, pietūkušu limfmezglu izraisīti mezgli kaklā un ap to, padusēs, vēdera dobumā vai cirkšņos, bāla āda, elpas trūkums, vājums, nogurums vai vispārējs enerģijas zudums;
- anēmija (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs);
- encefalopātija (galvas smadzeņu slimība). Simptomi var būt muskuļu vājums kādā ķermeņa daļā, grūtības pieņemt lēmumus vai pazemināta koncentrācija, nekontrolēta raustīšanās, trīcēšana, grūtības runāt vai norīt, krampji;
- anoreksija;
- aizcietējums;
- caureja;
- mutes dobuma un lūpu iekaisums;
- atgriezeniska toksiska ietekme uz aknām, lietojot lielās devās. Tas var izraisīt paaugstinātu aknu enzīmu un bilirubīna līmeni (nosaka asins analīzēs);
- alopēcija (matu izkrišana);
- ādas pietvīkums;
- reakcijas injekcijas vietā.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- vēnu oklūzijas slimība (progresējoša vēnu nosprostošanās), kad ir bloķētas ļoti mazas (mikroskopiskas) vēnas aknās. Simptomi var būt: šķidrums uzkrāšanās vēderā, liesas palielināšanās, smaga barības vada asiņošana, ādas un acu baltumu dzelte;
- elpošanas traucējumi, ko izraisa intersticiāla fibroze (saņemot ārstēšanu ar mazākām devām);
- nieru darbības traucējumi;
- ginekomastija (krūšu augšana vīriešiem).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- muskuļu sāpes;
- lēkmes (krampji), tai skaitā *status epilepticus* jeb epileptiskais stāvoklis;
- ausu bojājums, ko izraisa noplūdes no injekcijas vietas;
- neauglība;
- konstatēts, ka karmustīns var negatīvi ietekmēt augļa attīstību;
- elektrolītu novirzes (un elektrolītu līdzsvara traucējumi (zems kālija, magnija, fosfātu līmenis asinīs)).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju, kas minēta [V pielikumā](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Carmustine Obvius

Šīs zāles uzglabās Jūsu ārsts vai veselības aprūpes speciālists.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2–8 °C).

Flakonu un ampulu uzglabāt kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

Pēc sagatavošanas Carmustine Obvius ir stabilas 3 stundas, uzglabājot stikla tvertnē un sargājot no gaismas.

Šķīdums ir jāievada 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas. Šķīdums līdz ievadīšanas beigām ir jāsargā no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Carmustine Obvius satur

- Aktīvā viela ir karmustīns.
Katrs flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg karmustīna.
Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas viens ml šķīduma satur 3,3 mg karmustīna.
- Palīgvielas:
- Pulveris: nav palīgvielu.

- Šķīdinātājs: etilspirts, bezūdens.

Carmustine Obvius ārējais izskats un iepakojums

Carmustine Obvius ir pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Pulveris ir balts vai gandrīz balts pulveris, kas iepildīts brūnā stikla flakonā.

Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas iepildīts caurspīdīgā stikla ampulā.

Vienā Carmustine Obvius iepakojumā ir viens flakons ar 100 mg pulvera un viena ampula ar 3 ml šķīdinātāja.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Obvius Investment B.V.

De Cuserstraat 93

1081 CN Amsterdam

Nīderlande

Ražotājs

European Pharma Hub Ltd.

2360 Gyál, 7000/9 hrsz.

Ungārija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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/Tηλ.: + 44 (0) 2036673070

operations@nexcapepharma.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH

Goldeggasse 7/7

A-1040 Wien

Tel.: + 43 (0)13360141

office@ageapharma.com

Danmark, Sverige, Norge,

Suomi/Finland, Island

Oresund

Sundvaenget 10

2900 Hellerup

Denmark

Tlf: + 45 (0)40763916

info@oresundpharma.com

Polska

Medac GmbH Sp. z o.o.

Oddzial w Polsce

ul. Postepu 21 B

PL-02-676 Warszawa

Tel.: + 48 (0)224300030

contact@medac.pl

Deutschland

medac Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH,

Theaterstrasse 6

D-22880 Wedel

Portugal

medac GmbH

Sucursal em Portugal

Alameda António Sérgio no. 22-60. C

P-1495-132 Algés

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Šeit sniegts īss apraksts par zāļu sagatavošanu un/vai lietošanu, nesaderību, devām, pārdozēšanu vai uzraudzības pasākumiem un laboratoriskajiem izmeklējumiem, un šī informācija ir balstīta uz spēkā esošo zāļu aprakstu.

Carmustine Obvius pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai nesatur konservantus, un viens flakons nav paredzēts vairākām devām. Zāļu sagatavošana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos.

Ievērojot ieteiktos uzglabāšanas apstākļus un nosacījumus, var novērst zāļu sadalīšanos neatvērtā flakonā pirms derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.

Saldējot žāvētais jeb liofilizētais preparāts nesatur konservantus un ir paredzēts tikai vienai lietošanas reizei. Liofilizāts var izskatīties kā smalks pulveris, bet pēc rīkošanās ar to tas var kļūt smagāks un neviendabīgāks nekā pulverveida liofilizāts, jo saldējot žāvētā masa ir mehāniski nestabila. Ja uz zālēm ir eļļaina plēve, tas var liecināt par zāļu kušanu. Šādu zāļu lietošana nav pieļaujama, jo pastāv risks, ka tās bijušas pakļautas temperatūrai, kas pārsniedz 30 °C. Šādas zāles vairs nedrīkst lietot. Ja nav pārliecības par to, vai zāles tika atbilstoši atdzesētas, nekavējoties pārbaudiet katru flakonu kartona kārbā. Pārbaudiet flakonu spilgtā gaismā.

Pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai sagatavošana un atšķaidīšana

Izšķīdiniet karmustīnu (100 mg pulvera), pulverim zāļu primārajā iepakojumā (brūnā stikla flakonā) pievienojot 3 ml sterila, atdzesēta etilspirta šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā. Karmustīns pilnībā jāizšķīdina etilspirtā, pirms pievieno sterilu ūdeni injekcijām. Pēc tam aseptiskos apstākļos etilspirta šķīdumam pievieno 27 ml sterila ūdens injekcijām. Iegūtais 30 ml izejas šķīdums ir rūpīgi jāsapauš. Ja sagatavošana veikta atbilstoši ieteikumiem, tiek iegūts dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens izejas šķīdums.

30 ml izejas šķīdums pēc tam nekavējoties ir jāatšķaida, 30 ml izejas šķīdumu pievienojot stikla tvertnei ar 500 ml 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīduma injekcijām vai 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Iegūtais 530 ml atšķaidītais šķīdums (tas ir, lietošanai gatavais šķīdums) pirms lietošanas ir vismaz 10 sekundes jāsapauš.

Lietošanai gatavā infūziju šķīduma pH līmenis un osmolaritāte:

pH 4,0–5,0 un 385–397 mOsm/l (ja atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu injekcijām) un

pH 4,0–6,8 un 370–378 mOsm/l (ja atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām).

Lietošanas veids

Sagatavotais un atšķaidītais šķīdums (tas ir, lietošanai gatavais šķīdums) ir jāievada intravenozi pa pilienam vēnā vienu līdz divas stundas ilgas infūzijas veidā, un ievadīšana jāpabeidz trīs stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas/atšķaidīšanas. Infūzijai jāizmanto PVH nesaturošs PE infūzijas aprīkojums.

Zāļu ievadīšanas laikā jāizmanto piemērota stikla tvertne. Turklāt lietošanai gatavais šķīdums ir jāsapauš no gaismas (piemēram, ap lietošanai gatavā šķīduma tvertni aptinot alumīnija foliju), un to vēlams uzglabāt temperatūrā, kas nepārsniedz 20–22 °C, jo augstākā temperatūrā karmustīns ātrāk noārdās.

Infūzijai jāizmanto PVH nesaturošs PE infūzijas aprīkojums.

Īsāka Carmustine Obvius infūzija var izraisīt spēcīgas sāpes un dedzinošu sajūtu injekcijas vietā. Zāļu ievadīšanas laikā jāuzrauga injekcijas vieta.

Jāievēro norādījumi par pretaudzēju līdzekļu drošu izmantošanu un atkritumu likvidēšanu.

Devas un laboratoriskie izmeklējumi

Sākotnējās devas

Ieteicamā Carmustine Obvius kā monoterapijas deva iepriekš neārstētiem pacientiem ir 150–200 mg/m², ievadot intravenozi ik pēc sešām nedēļām. To var ievadīt kā vienu devu vai dalīt infūzijās pa 75–100 mg/m² dienā divas dienas pēc kārtas.

Ja Carmustine Obvius lieto kombinācijā ar citām mielosupresīvām zālēm vai pacientiem, kuriem ir izsīkušas kaulu smadzeņu rezerves, deva jāpielāgo atbilstoši pacienta hematoloģiskajam profilam, kā tālāk norādīts.

Uzraudzība un turpmākās devas

Carmustine Obvius kursu nedrīkst atkārtot, kamēr nav atjaunojies pieņemams asins komponentu līmenis asinsritē (trombocītu skaits virs 100 000/mm³, leikocītu skaits virs 4000/mm³), un tas parasti tiek sasniegts sešu nedēļu laikā. Bieži jākontrolē pacienta asinsaina, un vēlīnas hematoloģiskās toksicitātes dēļ atkārtoti zāļu kursu nedrīkst nozīmēt agrāk kā pēc sešām nedēļām.

Turpmākās devas pēc sākotnējās devas jāpielāgo atbilstoši pacienta hematoloģiskajai atbildes reakcijai uz iepriekšējo devu gan monoterapijas gadījumā gan kombinētajā terapijā ar citām mielosupresīvām zālēm. Tālāk norādītā shēma ir ieteikums devu pielāgošanai.

<i>Zemākais šūnu rādītājs pēc iepriekšējās devas</i>		<i>Nepieciešamais procentuālais īpatsvars no iepriekšējās devas</i>
<i>Leikocīti/mm³</i>	<i>Trombocīti/mm³</i>	
> 4000	> 100 000	100%
3000–3999	75 000–99 999	100%
2000–2999	25 000–74 999	70%
< 2000	< 25 000	50%

Ja zemākais leikocītu un trombocītu skaits dotajā ciklā pēc sākotnējās devas neatbilst vienai un tai pašai rindiņai (piemēram, leikocīti > 4000 un trombocīti < 25 000), jāizmanto attiecīgajam skaitam atbilstošā zemākā procentuālā daļa no iepriekšējās devas (piemēram, ja trombocīti ir < 25 000, tad jālieto maksimāli 50 % no iepriekšējās devas).

Karmustīna terapijas ilgums nav ierobežots. Ja audzēju joprojām nevar izārstēt vai pacientam rodas nopietnas vai nepanesamas blakusparādības, karmustīna terapija ir jāpārtrauc.

Sagatavojoša terapija pirms HPCT

Karmustīnu lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem pacientiem ar ļaundabīgām hematoloģiskām slimībām pirms HPCT, intravenozi ievadot 300–600 mg/m² devu.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Karmustīnu nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo pastāv bažas par drošumu.

Gados vecāki cilvēki

Izvēloties devu gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība un parasti jāsāk ar zemāko diapazona devu, jo šajā pacientu grupā biežāk sastopama pavājināta aknu, nieru vai sirds darbība, kā arī jāņem vērā pacienta blakusslimības vai ārstēšana ar citām zālēm. Tā kā gados vecākiem pacientiem biežāk iespējama pavājināta nieru darbība, deva jāizvēlas piesardzīgi, jākontrolē glomerulārās filtrācijas ātrums un atbilstoši tam jāsamazina deva.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Carmustine Obvius deva ir jāsamazina, ja ir samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums.

Saderība/nesaderība ar tvertnēm

Intravenozai ievadīšanai paredzētais šķidrums ir nestabils polivinilhlorīda tvertnēs. Visiem plastmasas priekšmetiem, kas nonāk saskarē ar karmustīna šķīdumu infūzijām (piemēram, infūzijas aprīkojumam utt.), jābūt izgatavotiem no PVH nesaturošas polietilēna plastmasas, vai arī jāizmanto stikla tvertnes.