

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carmustine Obvius 100 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg karmustyny.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) 1 ml roztworu zawiera 3,3 mg karmustyny.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
Każda ampułka rozpuszczalnika zawiera 3 ml etanolu bezwodnego (co odpowiada 2,37 g).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek: biały lub prawie biały proszek lub liofilizat.

Rozpuszczalnik: bezbarwna, klarowna ciecz.

pH i osmolarność gotowych do użycia roztworów do infuzji wynoszą:

pH 4,0 do 5,0 i 385–397 mOsm/l (w przypadku rozcieńczenia w roztworze glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml [5%]) oraz

pH 4,0 do 6,8 i 370–378 mOsm/l (w przypadku rozcieńczenia w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml [0,9%]).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Karmustyna jest skuteczna w zwalczaniu następujących nowotworów złośliwych w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub innymi środkami leczniczymi (radioterapia, zabieg chirurgiczny):

- Guzy mózgu (glejak wielopostaciowy, glejaki pnia mózgu, rdzeniak zarodkowy, gwiaździak i wyściółczak) i przerzuty do mózgu
- Terapia II rzutu chłoniaka nieziarniczego i choroby Hodgkina
- Nowotwory przewodu pokarmowego,
- Czerniak złośliwy w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi
- Jako leczenie kondycjonujące przed autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego w złośliwych chorobach hematologicznych (choroba Hodgkina/chłoniak nieziarniczy)

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Carmustine Obvius powinien być podawany tylko przez specjalistów mających doświadczenie w prowadzeniu chemioterapii i pod odpowiednim nadzorem medycznym.

### Dawkowanie

#### Dawki początkowe

Zalecana dawka produktu leczniczego Carmustine Obvius stosowanego w monoterapii u pacjentów wcześniej nieleczonych wynosi od 150 do 200 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 6 tygodni. Lek można podawać w dawce pojedynczej lub można podzielić go na podawane codziennie wlewy w dawkach 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> w dwóch kolejnych dniach.

Gdy produkt leczniczy Carmustine Obvius stosuje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym lub u pacjentów, u których zmniejszona jest rezerwa szpikowa, dawki należy dostosować odpowiednio do profilu hematologicznego pacjenta, jak przedstawiono poniżej.

#### Monitorowanie i kolejne dawki

Kolejny kurs leczenia produktem leczniczym Carmustine Obvius można podać dopiero wówczas, gdy parametry morfologii krwi powrócą do akceptowalnego poziomu (liczba płytek krwi powyżej 100 000/mm<sup>3</sup>, leukocytów powyżej 4000/mm<sup>3</sup>), co zwykle następuje w ciągu sześciu tygodni. Morfologię krwi należy często kontrolować, a ponownego kursu leczenia nie należy podawać przed upływem sześciu tygodni ze względu na możliwość wystąpienia opóźnionej toksyczności hematologicznej.

Po podaniu wstępnej dawki kolejne dawki należy dostosować do odpowiedzi hematologicznej pacjenta na poprzednią dawkę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym. Sugeruje się następujący orientacyjny schemat dostosowywania dawek:

Tabela 1:

<i>Najniższy poziom po poprzedniej dawce</i>		<i>Procent poprzedniej dawki do podania</i>
<i>Leukocyty/mm<sup>3</sup></i>	<i>Płytki krwi/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%

W przypadkach, gdy najniższa wartość po podaniu wstępnej dawki nie znajduje się w tym samym wierszu dla leukocytów i płytek krwi (np. liczba leukocytów >4000 i płytek krwi <25 000), wówczas należy stosować wartość odpowiadającą najniższej wartości procentowej poprzedniej dawki (np. liczba płytek krwi <25 000 – należy zastosować maksymalnie 50% poprzedniej dawki).

Nie ma ograniczeń co do okresu stosowania leczenia karmustyną. W przypadku, gdy nowotwór pozostaje nieuleczalny lub pojawiają się ciężkie lub nietolerowane działania niepożądane, leczenie karmustyną należy przerwać.

#### Leczenie kondycjonujące przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego

Karmustyna podawana jest dożylnie w dawce 300-600 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami pacjentom ze złośliwą chorobą hematologiczną, przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

### Szczególne grupy pacjentów

### Dzieci i młodzież

Karmustyny nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

### Osoby w podeszłym wieku

Zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku dawki należy dobierać ostrożnie, a w szczególności należy rozpoczynać podawanie leku od dolnego końca zakresu dawek, ze względu na większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca; ponadto należy brać pod uwagę choroby współistniejące oraz stosowane leczenie innymi produktami leczniczymi. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek, należy zachować ostrożność przy doborze dawki i kontrolować współczynnik filtracji kłębuszkowej, jak też odpowiednio zmniejszyć dawkę.

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę produktu leczniczego Carmustine Obvius należy zmniejszyć w przypadku stwierdzenia zmniejszonej wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej.

### Sposób podawania

Produkt Carmustine Obvius jest przeznaczony do podawania dożylnego po rekonstytucji i dodatkowym rozcieńczeniu.

Odtwarzając proszek za pomocą dostarczonego rozpuszczalnika należy przygotować roztwór, a następnie dodać dodatkowe 27 ml wody do wstrzykiwań. W wyniku rekonstytucji i rozcieńczenia zgodnie z zaleceniami uzyskuje się klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór podstawowy, który należy dodatkowo rozcieńczyć w 500 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub w roztworze glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Otrzymany gotowy do użycia roztwór do infuzji należy niezwłocznie podać w dożylnym wlewie kroplowym, w okresie jednej do dwóch godzin, chroniąc go przed światłem. Czas trwania infuzji nie powinien być krótszy niż jedna godzina – w przeciwnym razie może wystąpić pieczenie i ból w miejscu podawania leku. Podczas podawania leku należy kontrolować miejsce wlewu dożylnego.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w punkcie 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne nitrozomocznika lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka depresja szpiku kostnego.

Ciężkie (schyłkowe) zaburzenia czynności nerek.

Dzieci i młodzież.

Karmienie piersią.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zaobserwowano toksyczność płucną z naciekami płucnymi i (lub) włóknieniem płuc, występującą z częstością do 30%. Zaburzenie to może wystąpić w ciągu 3 lat od podania leczenia i wydaje się, że jest ono zależne od dawki, przy czym dawka skumulowana 1200–1500 mg/m<sup>2</sup> wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zwłóknienia płuc. Do czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, choroby układu oddechowego, występujące już wcześniej nieprawidłowości w badaniach radiologicznych, sekwencyjne lub jednoczesowe napromienianie

klatki piersiowej oraz równoczesne stosowanie innych leków, które mogą powodować uszkodzenie płuc. Należy wykonać wyjściowe badania czynności płuc i badanie rentgenowskie klatki piersiowej, a następnie należy często powtarzać badania czynności płuc w trakcie leczenia. Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z wartością wyjściową natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity, FVC) lub pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (ang. carbon monoxide diffusing capacity, DLCO) poniżej 70%.

Zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności płucnych po zastosowaniu leczenia schematami kondycjonującymi oraz po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego u kobiet. Dotychczas zwiększone ryzyko opisywano dla samego leczenia, w tym dla schematów kondycjonujących bez karmustyny (np. naświetlanie całego ciała [TBI] lub busulfan-cyklofosfamid) lub z karmustyną (chemioterapia BEAM: karmustyna, etopozyd, cytarabina, i melfalan lub CBV: cyklofosfamid, karmustyna i etopozyd).

Wykazano, że leczenie wysokimi dawkami karmustyny (zwłaszcza 600 mg/m<sup>2</sup>) przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego zwiększa ryzyko wystąpienia i nasilenia toksyczności płucnych. W związku z tym u pacjentów z innym ryzykiem wystąpienia toksyczności płucnych stosowanie karmustyny należy rozważyć na tle ryzyka.

Po zastosowaniu leczenia wysokimi dawkami karmustyny wzrasta ryzyko wystąpienia i nasilenia zakażeń, toksycznego działania na serce, wątrobę, układ pokarmowy i nerki, chorób układu nerwowego oraz zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemia, hipomagnezemia i hipofosfatemia).

Pacjenci z chorobami towarzyszącymi i większym stadium zaawansowania choroby są narażeni na wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Należy to uwzględnić zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Czynność wątroby i nerek należy również skontrolować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie monitorować w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8).

Neutropeniczne zapalenie jelit może wystąpić jako zdarzenie niepożądane związane z terapią po zastosowaniu leczenia chemioterapeutykami.

Karmustyna wykazuje działanie rakotwórcze u szczurów i myszy w dawkach mniejszych niż zalecana dawka dla ludzi na podstawie powierzchni ciała (patrz punkt 5.3).

Toksyczny wpływ na szpik kostny jest częstym i ciężkim działaniem niepożądanym karmustyny. Należy często wykonywać badanie morfologii krwi przez co najmniej sześć tygodni po podaniu dawki leku. W przypadku obniżonej liczby krążących płytek krwi, leukocytów lub erytrocytów, w wyniku wcześniejszej chemioterapii lub z innego powodu, dawkę należy odpowiednio dostosować – patrz tabela 1 w punkcie 4.2. Czynność wątroby, nerek i płuc należy regularnie kontrolować podczas leczenia (patrz punkt 4.8). Dawek wielokrotnych produktu leczniczego Carmustine Obvius nie należy podawać częściej niż co sześć tygodni. Toksyczny wpływ karmustyny na szpik kostny ma charakter kumulatywny, w związku z czym należy rozważyć dostosowanie dawki na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi (nadir) po podaniu poprzednich dawek (patrz punkt 4.2).

Bezpośrednie podawanie karmustyny do tętnicy szyjnej uważa się za eksperymentalne i może być związane z toksycznym działaniem na oczy.

Podanie dawki leku wynoszącej 600 mg/m<sup>2</sup> osobie dorosłej o masie ciała 70 kg będzie skutkowało narażeniem na 370 mg/kg etanolu, co może doprowadzić do zwiększenia stężenia alkoholu we krwi o około 61,7 mg/100 ml. Dla porównania, dla osoby dorosłej, która wypije kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie 50 mg/100 ml. Jednoczesne podanie z lekami zawierającymi np. glikol propylenowy lub etanol może

doprowadzić do nagromadzenia etanolu oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ponieważ lek ten jest zazwyczaj podawany powoli przez 6 godzin, działanie alkoholu może być ograniczone.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Fenytoina i deksametazon

W przypadku stosowania chemioterapeutyków jednocześnie z lekami przeciwpadaczkowymi należy oczekiwać zmniejszenia ich działania.

##### Cymetydyna

Jednoczesne stosowanie cymetydyny prowadzi do opóźnionego, znacznego, spodziewanego, zwiększonego działania toksycznego karmustyny (ze względu na zahamowanie metabolizmu karmustyny).

##### Digoksyna

Jednoczesne stosowanie z digoksyną prowadzi do opóźnionego, umiarkowanego, spodziewanego, zmniejszonego działania digoksyny (ze względu na zmniejszone wchłanianie digoksyny).

##### Melfalan

Jednoczesne stosowanie melfalanu prowadzi do zwiększonego ryzyka toksycznego działania na płuca.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety powinny stosować skuteczną antykoncepcję, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia i przez okres co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyznom należy zalecić stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych podczas leczenia karmustyną i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

##### Ciąża

Nie należy podawać karmustyny pacjentkom w ciąży. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego leku w czasie ciąży i dlatego należy dokładnie rozważyć korzyści w zestawieniu z ryzykiem działań toksycznych. Karmustyna wykazuje działanie embriotoksyczne u szczurów i królików oraz działanie teratogenne u szczurów, gdy jest podawana w dawkach równoważnych dawkom stosowanym u ludzi (patrz punkt 5.3). Jeżeli lek jest stosowany w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania metotreksatu należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karmustyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Carmustine Obvius oraz przez siedem dni po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

Karmustyna może zaburzać płodność u mężczyzn. Należy poinformować mężczyzn o potencjalnym ryzyku niepłodności i zalecić im uzyskanie porady w zakresie płodności/planowania rodziny przed rozpoczęciem leczenia karmustyną.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Carmustine Obvius nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość, że ilość alkoholu zawarta w tym produkcie leczniczym może ograniczać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W tabeli przedstawiono działania niepożądane, które zaobserwowano podczas leczenia tym produktem leczniczym, ale niekoniecznie muszą one mieć związek przyczynowy z tym produktem leczniczym. Ze względu na to, że badania kliniczne prowadzi się w bardzo różnych warunkach, częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowana w badaniach klinicznych może nie odzwierciedlać częstości występowania obserwowanej w praktyce klinicznej. Działania niepożądane są na ogół uwzględniane, jeśli wystąpiły u więcej niż 1% pacjentów w monografii produktu lub w kluczowych badaniach i (lub) jeśli uznano je za istotne klinicznie. Gdy dostępne są badania kontrolowane za pomocą placebo, działania niepożądane są uwzględniane, jeśli ich częstość występowania jest o  $\geq 5\%$  większa w grupie leczonej.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane karmustyny wymienione według klasy układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania, według malejącej ciężkości, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według malejącej ciężkości:

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Ostra białaczka, dysplazja szpiku kostnego – po długotrwałym stosowaniu.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Bardzo często	Supresja szpiku kostnego.
	Często	Niedokrwistość.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ataksja, zawroty głowy, ból głowy.
	Często	Encefalopatia (podczas leczenia dużymi dawkami i ograniczająca dawkę) ograniczająca).
	Częstość nieznana	Bóle mięśni, stan padaczkowy, napady drgawkowe, napady typu „grand mal”.

Zaburzenia oka	Bardzo często	Toksyczne działanie na oczy, przemijające zaczerwienienie spojówek i niewyraźne widzenie z powodu krwotoków siatkówkowych.
Zaburzenia serca	Bardzo często	Niedociśnienie z powodu zawartości alkoholu w rozpuszczalniku (podczas leczenia dużymi dawkami).
	Częstość nieznana	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Zapalenie żył.
	Rzadko	Choroba zarostowa żył (podczas leczenia dużymi dawkami).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Toksyczność płucna, włóknienie śródmiąższowe (podczas przedłużonego leczenia i w skumulowanej dawce)* Zapalenie płuc.
	Rzadko	Włóknienie śródmiąższowe (podczas leczenia małymi dawkami).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Możliwość wywoływania wymiotów. Nudności i wymioty – nasilone.
	Często	Jadłowstręt, zaparcia, biegunka, zapalenie jamy ustnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność, odwracalna, opóźniona do 60 dni po podaniu produktu leczniczego (podczas leczenia dużymi dawkami i ograniczająca dawkę) objawiająca się: <ul style="list-style-type: none"> <li>- odwracalnym podwyższeniem poziomu bilirubiny,</li> <li>- odwracalnym podwyższeniem aktywności fosfatazy alkalicznej,</li> <li>- odwracalnym podwyższeniem aktywności AspAT.</li> </ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zapalenie skóry przy stosowaniu miejscowym, zmniejszające się w przypadku mniejszego stężenia produktu, przebarwienia, przemijające, w razie przypadkowego kontaktu ze skórą.
	Często	Łysienie, uderzenia gorąca (ze względu na zawartość alkoholu w rozpuszczalniku; bardziej nasilone w przypadku podania w czasie <1–2 h), reakcja w miejscu wstrzyknięcia.
	Częstość nieznana	Zagrożenie wynaczynieniem: substancja powodująca powstawanie pęcherzy.



Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Toksyczność nerkowa.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Ginekomastia.
	Częstość nieznana	Niepłodność, teratogeneza.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia i hipofosfatemia)

\* Zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności płucnych po zastosowaniu leczenia schematami kondycjonującymi oraz po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego u kobiet. Dotychczas zwiększone ryzyko opisywano dla samego leczenia, w tym dla schematów kondycjonujących bez karmustyny (np. naświetlanie całego ciała [TBI] lub busulfan-cyklofosfamid) lub z karmustyną (chemioterapia BEAM: karmustyna, etopozyd, cytarabina, i melfalan lub CBV: cyklofosfamid, karmustyna i etopozyd).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Supresja szpiku kostnego.

Supresja szpiku kostnego występuje bardzo często i rozpoczyna się 7–14 dni po podaniu leku oraz ustępuje 42–56 dni po jego podaniu. Supresja szpiku kostnego jest zależna od dawki i dawki skumulowanej; często ma przebieg dwufazowy.

##### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Włóknienie płuc (ze skutkiem śmiertelnym), nacieki płucne

Toksyczność płucną obserwowano u odsetka pacjentów wynoszącego do 30%. W przypadkach, w których toksyczność płucna rozpoczyna się wcześniej (w ciągu 3 lat od leczenia), występowały nacieki płucne i (lub) włóknienie płuc, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Pacjenci byli w wieku od 22 miesięcy do 72 lat. Czynniki ryzyka obejmują palenie tytoniu, choroby układu oddechowego, występujące wcześniej nieprawidłowości w badaniach radiologicznych, sekwencyjne lub jednoczesne napromienianie klatki piersiowej oraz równoczesne stosowanie innych leków, które mogą powodować uszkodzenie płuc. Częstość występowania działań niepożądanych jest prawdopodobnie związana z dawką; skumulowane dawki 1200–1500 mg/m<sup>2</sup> były związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem zwłóknienia płuc. Podczas leczenia należy regularnie wykonywać badania czynnościowe płuc (FVC, DLCO). Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z wyjściową wartością natężonej pojemności życiowej lub pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla wynoszącą <70% wartości należnej.

U pacjentów, którzy otrzymywali karmustynę w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, opisano przypadki bardzo opóźnionego zwłóknienia płuc (do 17 lat po leczeniu).

Długoterminowa obserwacja kontrolna 17 pacjentów, którzy przeżyli guzy mózgu w dzieciństwie wykazała, że u 8 z nich rozwinęło się zwłóknienie płuc. Dwa z tych 8 przypadków śmiertelnych wystąpiły w okresie pierwszych 3 lat leczenia, a 6 z nich miało miejsce 8–13 lat po leczeniu. Mediana wieku pacjentów, którzy zmarli podczas leczenia, wynosiła 2,5 roku (1–12 lat), a mediana wieku osób, które przeżyły przez długi czas po leczeniu, wynosiła 10 lat (5–16 lat). Wszyscy pacjenci w wieku poniżej 5 lat w momencie leczenia zmarli z powodu zwłóknienia płuc; ani dawka karmustyny, ani dodatkowa dawka winkrystyny lub napromienianie kręgosłupa nie miały wpływu na ryzyko zgonu.

U wszystkich pozostałych osób objętych obserwacją rozpoznano zwłóknienie płuc. Karmustyny nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat – patrz punkt 4.3.

Toksyczność płucną obserwowano również w okresie po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu – jako przypadki zapalenia płuc i choroby śródmiąższowej płuc. Zapalenie płuc obserwowano po zastosowaniu dawek >450 mg/m<sup>2</sup>, a chorobę śródmiąższową płuc – po długotrwałym leczeniu i po podaniu dawki skumulowanej >1400 mg/m<sup>2</sup>.

#### Możliwość wywoływania wymiotów

Ryzyko wystąpienia wymiotów jest wysokie po podaniu dawek  $>250$  mg/m<sup>2</sup> oraz wysokie do umiarkowanego po podaniu dawek  $\leq 250$  mg/m<sup>2</sup>. Nudności i wymioty są nasilone i pojawiają się w ciągu 2–4 godzin od podania produktu leczniczego oraz utrzymują się przez 4–6 godzin.

#### Toksyczność nerkowa

Toksyczność nerkowa występuje rzadko, ale może występować w przypadku dawek skumulowanych  $<1000$  mg/m<sup>2</sup>.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Głównym objawem zatrucia jest supresja szpiku kostnego. Ponadto mogą wystąpić następujące poważne działania niepożądane: martwica wątroby, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie mózgu i rdzenia. Nie jest dostępna swoista odtrutka.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, środki alkilujące, pochodne nitrozomocznika L01AD01

#### Mechanizm działania

Karmustyna jest nieswoistym lekiem przeciwnowotworowym działającym na fazy cyklu komórkowego, który wywiera działanie cytotoksyczne na nowotwór w wielu mechanizmach. Jako środek alkilujący może ona alkilować reaktywne miejsca na nukleoproteinach, co zakłóca syntezę DNA i RNA oraz naprawę DNA. Jest w stanie tworzyć wiązania krzyżowe pomiędzy niemi DNA, co uniemożliwia replikację i transkrypcję DNA. Wiadomo też, że karmustyna może karbamylować reszty lizynowe na białkach, powodując nieodwracalną inaktywację enzymów, w tym reduktazy glutationowej. Aktywność karbamylowania karmustyny jest ogólnie uważana za mniej znaczącą niż aktywność alkilująca w jej działaniu przeciwnowotworowym, jednak karbamylowanie może hamować procesy naprawy DNA.

#### Działanie farmakodynamiczne

Przeciwnowotworowe i toksyczne działania karmustyny mogą być związane z jej metabolitami. Karmustyna i podobne do niej pochodne nitrozomocznika są nietrwałe w roztworach wodnych i ulegają samoistnemu rozpadowi do reaktywnych związków pośrednich, które są zdolne do alkilowania i karbamylowania. Uważa się, że pośrednie związki alkilujące odpowiadają za działanie przeciwnowotworowe karmustyny. Jednak opinie są podzielone w odniesieniu do roli karbamyliujących związków pośrednich jako mediatorów biologicznych działań pochodnych nitrozomocznika. Z jednej strony zaobserwowano, że ich aktywność karbamylowania przyczynia się do cytotoksycznych właściwości leków macierzystych poprzez hamowanie enzymów naprawczych DNA. Z drugiej strony bierze się pod uwagę, że związki karbamyliujące mogą pośredniczyć w pewnych toksycznych działaniach karmustyny.

Karmustyna łatwo przenika przez barierę krew-mózg ze względu na swój charakter lipofilowy.

#### Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Carmustine Obvius nie należy stosować u dzieci i młodzieży ze względu na wysokie ryzyko toksyczności płucnej.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Karmustyna ulega szybkiemu rozpadowi po podaniu dożylnym – już po 15 minutach nie wykrywa się niezmienionej substancji. Ze względu na dobrą rozpuszczalność w lipidach i brak jonizacji przy fizjologicznym pH, karmustyna bardzo dobrze przenika przez barierę krew-mózg. Poziom radioaktywności w płynie mózgowo-rdzeniowym jest o co najmniej 50% wyższy niż zmierzony w tym samym czasie w osoczu. Kinetyka karmustyny u ludzi charakteryzuje się modelem dwukompartamentowym. Po wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę stężenie karmustyny w osoczu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Okres półtrwania  $\alpha$  wynosi 1–4 minuty, a okres półtrwania  $\beta$  wynosi 18–69 minut.

### Metabolizm

Przyjmuje się, że metabolity karmustyny są odpowiedzialne za jej działanie przeciwnowotworowe i toksyczne.

### Eliminacja

Okolo 60–70% całkowitej dawki jest wydalane z moczem w ciągu 96 godzin, a okolo 10% jako CO<sub>2</sub> przez drogi oddechowe. Los pozostałej części jest nieokreślony.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karmustyna wykazywała działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów oraz działanie embriotoksyczne u królików w dawkach równoważnych dawkom stosowanym u ludzi. Karmustyna zaburzała płodność samców szczura w dawkach wyższych niż dawki stosowane u ludzi. Karmustyna, w klinicznie istotnych dawkach, wykazywała działanie rakotwórcze u szczurów i myszy.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Proszek

Produkt nie zawiera substancji pomocniczych.

#### Rozpuszczalnik

Etanol, bezwodny.

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór dożylny jest niestabilny w pojemnikach z polichloru winylu. Wszystkie tworzywa sztuczne wchodzące w kontakt z roztworem karmustyny przeznaczonym do infuzji (np. zestaw infuzyjny itp.) powinny być wykonane z polietylenu niezawierającego PCV; w przeciwnym razie należy używać pojemników szklanych.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

#### Nieotwarta fiolka

3 lata.

#### Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Roztwór należy podać w ciągu 3 godzin od rekonstytucji i rozcieńczenia produktu. Roztwór należy chronić przed światłem do czasu zakończenia podawania leku.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę i ampułkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i dodatkowym rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Proszek

Fiolka z brązowego szkła hydrolitycznego typu I (50 ml) z jasnoszarym korkiem z gumy bromobutylowej o średnicy 20 mm i szczelnie zamknięta odrywaniem kapslem z ciemnoczerwonego aluminium.

#### Rozpuszczalnik

Ampułka z przezroczystego szkła typu I (5 ml).

W każdym opakowaniu znajduje się jedna fiolka zawierająca 100 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz jedna ampułka zawierająca 3 mg rozpuszczalnika.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt zawierający karmustynę w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji nie zawiera substancji konserwujących i nie jest przeznaczony do używania w fiolkach wielodawkowych. Rekonstytucję oraz dodatkowe rozcieńczenie należy wykonywać w warunkach aseptycznych.

Produkt liofilizowany nie zawiera żadnych substancji konserwujących i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Liofilizat może mieć postać drobnego proszku, jednak manipulacje mogą spowodować, że będzie on miał wygląd cięższej grudki liofilizatu niż liofilizat w postaci proszku z powodu mechanicznej niestabilności grudki liofilizatu. Obecność oleistej warstwy może wskazywać na stopień produktu leczniczego. Takie produkty nie nadają się do użycia ze względu na ryzyko przekroczenia temperatury 30°C. Takiego produktu leczniczego nie należy używać. W razie wątpliwości co do tego, czy produkt pozostawał w odpowiednich warunkach chłodzenia, należy niezwłocznie sprawdzić wszystkie fiolki w kartoniku. W celu weryfikacji należy umieścić fiolkę w jasnym świetle.

#### Rekonstytucja i rozcieńczenie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Rozpuścić karmustynę (100 mg proszku) w 3 ml dostarczonego, sterylne, schłodzonego rozpuszczalnika (etanolu) w opakowaniu podstawowym (fiolce z brązowego szkła).

Karmustynę należy całkowicie rozpuścić w etanolu przed dodaniem sterylnej wody do wstrzykiwań.

Następnie w sposób aseptyczny dodać 27 ml sterylnej wody do wstrzykiwań do roztworu alkoholu. Uzyskany roztwór podstawowy w ilości 30 ml należy dokładnie wymieszać. W wyniku przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami rekonstytucji uzyskuje się klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór podstawowy.

Roztwór podstawowy w ilości 30 ml należy niezwłocznie rozcieńczyć, dodając 30 ml roztworu podstawowego do 500 ml glukozy 5% lub 500 ml roztworu NaCl do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w szklanych pojemnikach. Rozcieńczony roztwór o objętości 530 ml (tj.

roztwór gotowy do użycia) należy mieszać przez co najmniej 10 sekund przed podaniem. Roztwór gotowy do użycia należy podać w ciągu 1–2 godzin, przy czym podawanie produktu leczniczego powinno zakończyć się w ciągu 3 godzin po rekonstytucji.

Infuzję należy wykonać przy użyciu zestawu infuzyjnego z PE niezawierającego PCV. Podczas podawania produktu leczniczego należy używać odpowiedniego pojemnika szklanego. Ponadto roztwór gotowy do użycia należy chronić przed światłem (np. owijając pojemnik z roztworem gotowym do użycia folią aluminiową); najlepiej też przechowywać go w temperaturze poniżej 20–22°C, ponieważ karmustyna ulega rozpadowi szybciej w wyższych temperaturach.

Wykonanie infuzji produktu leczniczego Carmustine Obvius w czasie krótszym niż godzina może powodować silny ból i pieczenie w miejscu wkłucia (patrz pkt 4.2).

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z lekami przeciwnowotworowymi oraz ich usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
EU/1/18/1278/001**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19.07.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje na temat niniejszego produktu leczniczego dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Carmustine Obvius 100 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
karmustyna

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)**

Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg karmustyny.  
Po rekonstytucji i rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 3,3 mg karmustyny.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Etanol. Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka ze 100 mg proszku  
1 ampulka z 3 ml rozpuszczalnika

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Produkt cytotoksyczny Zachować ostrożność podczas podawania. Unikać kontaktu koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji ze skórą. Może powodować wady wrodzone.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po rekonstytucji/rozcieńczeniu: Okres trwałości produktu po rekonstytucji – patrz ulotka dołączona do opakowania.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących bezpiecznego usuwania leków przeciwnowotworowych.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1278/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Carmustine Obvius 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji karmustyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)**

Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg karmustyny.  
Po rekonstytucji i rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 3,3 mg karmustyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
100 mg

**5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA**

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Produkt cytotoksyczny Zachować ostrożność podczas podawania. Unikać kontaktu koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji ze skórą. Może powodować wady wrodzone.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących bezpiecznego usuwania leków przeciwnowotworowych.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1278/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPUŁKA Z ROZPUSZCZALNIKIEM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Rozpuszczalnik produktu leczniczego Carmustine Obvius  
etanol bezwodny  
*iv.*

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Tylko do celów rozpuszczania

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB  
LICZBY JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Carmustine Obvius 100 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji karmustyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Carmustine Obvius i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Carmustine Obvius
3. Jak stosować lek Carmustine Obvius
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Carmustine Obvius
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Carmustine Obvius i w jakim celu się go stosuje

Carmustine Obvius jest lekiem zawierającym karmustynę. Karmustyna należy do grupy leków przeciwnowotworowych zwanych pochodnymi nitrozomocznika, które działają poprzez spowolnienie wzrostu komórek nowotworowych.

Karmustyna jest skuteczna w zwalczaniu następujących nowotworów złośliwych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub innymi środkami leczniczymi (radioterapia, zabieg chirurgiczny):

- Guzy mózgu (glejak wielopostaciowy, glejaki pnia mózgu, rdzeniak zarodkowy, gwiaździak i wyściółczak) i przerzuty do mózgu
- Terapia II rzutu chłoniaka nieziarniczego i choroby Hodgkina
- Nowotwory układu pokarmowego
- czerniak złośliwy (rak skóry)
- Jako leczenie kondycjonujące przed autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego w złośliwych chorobach hematologicznych (choroba Hodgkina/chłoniak nieziarniczy).

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Carmustine Obvius

##### Kiedy nie stosować leku Carmustine Obvius:

- jeśli pacjent ma uczulenie na karmustynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia powstawania krwinek w szpiku kostnym, co objawia się obniżoną liczbą płytek krwi, krwinek białych (leukocytów) lub krwinek czerwonych (erytrocytów) w wyniku chemioterapii lub z innych przyczyn;
- jeśli u pacjenta występują znacznego stopnia zaburzenia czynności nerek;
- u dzieci i młodzieży;
- u kobiet karmiących piersią.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Carmustine Obvius należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Głównym działaniem niepożądanym tego leku jest opóźnione zahamowanie czynności szpiku kostnego, które może objawiać się zmęczeniem, krwawieniem ze skóry i błon śluzowych oraz zakażeniami i gorączką z powodu zmian dotyczących krwi. Dlatego lekarz będzie kontrolował morfologię krwi co tydzień przez co najmniej 6 tygodni po podaniu dawki leku. Podczas stosowania zalecanych dawek kursy leczenia lekiem Carmustine Obvius nie będą podawane częściej niż co 6 tygodni. Przed podaniem leku lekarz będzie kontrolował morfologię krwi.

Przed rozpoczęciem leczenia zostaną wykonane badania czynności wątroby, płuc i nerek, które będą regularnie powtarzane w trakcie leczenia.

Ponieważ stosowanie leku Carmustine Obvius może prowadzić do uszkodzenia płuc, przed rozpoczęciem leczenia zostanie wykonane badanie rentgenowskie okolic klatki piersiowej oraz badania czynności płuc (patrz też punkt „Możliwe działania niepożądane”).

Leczenie wysokimi dawkami leku Carmustine Obvius (do 600 mg/m<sup>2</sup>) jest stosowane wyłącznie w skojarzeniu z późniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych. Wysokie dawki mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia i nasilenia toksycznego działania na płuca, nerki, wątrobę, serce i układ pokarmowy oraz zakażeń i zaburzeń równowagi elektrolitowej (niskie stężenia potasu, magnezu i fosforu we krwi).

Ból brzucha (neutropeniczne zapalenie jelit) może wystąpić jako działanie niepożądane związane z terapią, po zastosowaniu leczenia chemioterapeutykami.

Lekarz poinformuje pacjenta o możliwości uszkodzenia płuc i reakcji alergicznych oraz ich objawów. W razie wystąpienia takich objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4).

### **Dzieci i młodzież**

Leku Carmustine Obvius nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Carmustine Obvius a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty, takich jak:

- Fenytoina stosowana w padaczce
- Deksametazon stosowany jako lek przeciwzapalny i hamujący czynność układu odpornościowego
- Cymetydyna stosowana w przypadku problemów żołądkowych, takich jak niestrawność
- Digoksyna stosowana w przypadku nieprawidłowego rytmu serca
- Melfalan – lek przeciwnowotworowy

### **Stosowanie leku Carmustine Obvius z alkoholem**

Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może zmieniać działanie innych leków.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub planuje zajście w ciążę, powinna zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### Ciąża i płodność

Leku Carmustine Obvius nie należy stosować podczas ciąży, ponieważ może on mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Dlatego z reguły nie należy podawać tego leku kobietom w ciąży. W przypadku stosowania podczas ciąży pacjentka musi mieć świadomość

potencjalnych zagrożeń dla nienarodzonego dziecka. Kobiety zdolne zajścia w ciążę należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia tym lekiem i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Mężczyźni powinni stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne podczas leczenia lekiem Carmustine Obvius oraz przez co najmniej 6 miesięcy, aby zapobiec ciąży u ich partnerek.

#### Karmienie piersią

Nie wolno karmić piersią podczas przyjmowania tego leku oraz przez 7 dni po leczeniu. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Carmustine Obvius nie ma wpływu lub wywiera jedynie nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy skonsultować się z lekarzem przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem jakichkolwiek narzędzi lub maszyn, ponieważ ilość alkoholu zawarta w tym leku może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

#### **Lek Carmustine Obvius zawiera etanol (alkohol)**

Lek ten zawiera 2,4 g alkoholu (etanolu) na fiolkę, co jest równoważne z 25,92 g na dawkę maksymalną (10% w stosunku objętościowym). Zawartość w dawce maksymalnej (600 mg/m<sup>2</sup> u pacjenta o masie ciała 70 kg) tego leku jest równoważna z 648 ml piwa lub 259 ml wina.

Ilość alkoholu w tym leku może wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Może wpłynąć na ocenę sytuacji oraz szybkość reakcji.

Pacjenci z padaczką lub chorobami wątroby przed przyjęciem leku powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ilość alkoholu w leku może zmienić działanie innych leków. W razie przyjmowania innych leków należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pacjentki będące w ciąży przed przyjęciem leku powinny skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Osoby uzależnione od alkoholu przed przyjęciem leku powinny skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **3. Jak stosować lek Carmustine Obvius**

Lek Carmustine Obvius będzie zawsze podawany przez personel medyczny mający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

#### **Osoby dorosłe**

Dawkowanie zależy od stanu zdrowia, powierzchni ciała i odpowiedzi na leczenie. Lek zazwyczaj podaje się nie częściej niż co 6 tygodni. Zalecana dawka produktu leczniczego Carmustine Obvius stosowanego w monoterapii u pacjentów wcześniej nieleczonych wynosi od 150 do 200 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 6 tygodni. Lek można podawać w dawce pojedynczej lub można podzielić go na podawane codziennie wlewy w dawkach 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> w dwóch kolejnych dniach. Dawkowanie jest również uzależnione od tego, czy lek Carmustine Obvius jest podawany z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Dawki będą zwiększane stosownie do odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zalecana dawka produktu leczniczego Carmustine Obvius, podawana dożylnie w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego, wynosi 300 – 600 mg/m<sup>2</sup>.

Aby uniknąć toksycznego wpływu na szpik kostny morfologia krwi będzie często badana, a dawka będzie dostosowywana w razie konieczności.

#### **Droga podania**

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu lek Carmustine Obvius podaje się dożylnie w kroplówce (wlewie dożylnym) w ciągu jednej do dwóch godzin, chroniąc go przed światłem. Czas trwania wlewu nie powinien być krótszy niż jedna godzina – w przeciwnym razie może wystąpić pieczenie i ból w miejscu podawania leku. Miejsce podawania leku będzie obserwowane w trakcie wlewu.

Czas trwania leczenia zostanie określony przez lekarza i może być różny u poszczególnych pacjentów.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Carmustine Obvius**

Ponieważ lek będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, zastosowanie niewłaściwej dawki jest mało prawdopodobne. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku jakichkolwiek obaw dotyczących otrzymanej ilości leku.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów:**

świszczący oddech, problemy z oddychaniem, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub świąd (zwłaszcza jeżeli dotyczą one całego ciała), a także uczucie zbliżającego się omdlenia. Mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

#### **Lek Carmustine Obvius może powodować następujące działania niepożądane:**

**Bardzo częste** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- Opóźniona mielosupresja (zmniejszenie liczby krwinek produkowanych przez szpiku kostny), co może przyczynić się do zwiększenia prawdopodobieństwa zakażeń w przypadku zmniejszenia liczby białych krwinek;
  - Ataksja (brak dobrowolnej koordynacji ruchów mięśni);
  - Zawroty głowy;
  - Ból głowy;
  - Przejściowe zaczerwienienie oka, niewyraźne widzenie z powodu krwawienia siatkówkowego;
  - Niedociśnienie (spadek ciśnienia krwi)
  - Zapalenie żył związane z bólem, obrzękiem, zaczerwienieniem, tkliwością uciskową;
  - Zaburzenia oddechowe (zaburzenia dotyczące płuc) związane z trudnością w oddychaniu.
- Ten lek może powodować ciężkie (potencjalnie prowadzące do zgonu) uszkodzenie płuc. Uszkodzenie płuc może wystąpić po wielu latach od leczenia. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z następujących objawów: duszność, uporczywy kaszel, ból w klatce piersiowej, utrzymujące się osłabienie/męczliwość.
- Silne nudności i wymioty
  - W przypadku kontaktu leku ze skórą: zapalenie skóry;
  - Przypadkowy kontakt ze skórą może spowodować przemijające przebarwienie (ściemnienie obszaru skóry lub paznokci)

- Częste:** mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 10
- Ostre białaczki i dysplazje szpiku kostnego (nieprawidłowy rozwój szpiku kostnego). Możliwe objawy to: krwawienie dziąseł, ból kości, gorączka, częste zakażenia, częste krwawienia z nosa lub o mocnym nasileniu, guzy spowodowane przez opuchnięte węzły chłonne na szyi lub w jej okolicy, pod pachami, na brzuchu lub w pachwinie, bledność skóry, duszność, osłabienie, zmęczenie lub ogólny spadek energii;
  - Niedokrwistość (zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi);
  - Encefalopatia (choroba mózgu) Możliwe objawy to: osłabienie mięśni w jednym miejscu, niezdolność do podejmowania decyzji lub słaba koncentracja, mimowolne drganie mięśni, drżenie, trudności w mówieniu lub przełykaniu, napady drgawkowe;
  - Jadłowstręt;
  - Zaparcia
  - Biegunka
  - Zapalenie jamy ustnej i warg
  - Odwracalna toksyczność wątrobowa w przypadku leczenia dużymi dawkami. Zaburzenie to może prowadzić do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny (są to parametry oznaczane w badaniach krwi);
  - Łysienie (utrata włosów);
  - Zaczerwienienie skóry;
  - Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

**Rzadkie** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 1 000):

- Choroba zarostowa żył (postępujące zablokowanie żył) objawiająca się zablokowaniem bardzo małych (mikroskopijnych) żył w wątrobie. Możliwe objawy to: nagromadzenie płynu w brzuchu, powiększona śledziona, ciężkie krwawienie z przetyku, żółte zabarwienie skóry i białkówki oka;
- Problemy z oddychaniem spowodowane włóknieniem śródmiąższowym (podczas stosowania mniejszych dawek);
- Problemy dotyczące nerek;
- Ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn).

**Nieznane** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Bóle mięśni;
- Napady padaczkowe (drgawkowe), w tym stan padaczkowy;
- Uszkodzenie tkanek w wyniku wycieku w miejscu podawania leku;
- Niepłodność;
- Wykazano, że karmustyna ma niekorzystny wpływ na rozwój nienarodzonych dzieci.
- Zaburzenia elektrolitowe (oraz brak równowagi elektrolitowej (niskie stężenia potasu, magnezu i fosforu we krwi)).
- 

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Carmustine Obvius**

Lek będzie przechowywany przez lekarza lub inną osobę z fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po napisie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).  
Przechowywać fiolkę i ampułkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

#### Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Po rekonstytucji lek Carmustine Obvius zachowuje stabilność przez 3 godziny, jeśli jest przechowywany w szklanym pojemniku i chroniony przed światłem.

Roztwór należy podać w ciągu 3 godzin od rekonstytucji i rozcieńczenia produktu. Roztwór należy chronić przed światłem do czasu zakończenia podawania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Carmustine Obvius**

- Substancją czynną leku jest karmustyna.  
Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg karmustyny.  
Po rekonstytucji i rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 3,3 mg karmustyny.
- Substancje pomocnicze:
  - Proszek: Produkt nie zawiera substancji pomocniczych.
  - Rozpuszczalnik: Etanol, bezwodny.

### **Jak wygląda lek Carmustine Obvius i co zawiera opakowanie**

Lek Carmustine Obvius ma postać proszku i rozpuszczalnika do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek ma postać białego lub prawie białego proszku i dostarczany jest w fiolce z brązowego szkła.

Rozpuszczalnik ma postać bezbarwnej, klarownej cieczy dostarczanej w ampułce z przezroczystego szkła.

W każdym opakowaniu leku Carmustine Obvius znajduje się jedna fiolka zawierająca 100 mg proszku i jedna ampułka zawierająca 3 mg rozpuszczalnika.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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](mailto:operations@nexcapepharma.com)

**Danmark, Sverige, Norge, Suomi/Finland, Island**  
Oresund  
Sundvaenget 10  
2900 Hellerup  
Denmark  
Tlf: + 45 (0)40763916  
[info@oresundpharma.com](mailto:info@oresundpharma.com)

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

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

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

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

**Österreich**  
AGEA Pharma GmbH  
Goldeggasse 7/7  
A-1040 Wien  
Tel: + 43 (0)13360141  
[office@ageapharma.com](mailto:office@ageapharma.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](mailto: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](mailto: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](mailto:info@medacpharma.co.uk)

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

#### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.





-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

*Poniżej przedstawiono krótki opis sposobu przygotowywania i(lub) stosowania, niezgodności farmaceutycznych, dawkowania leku, przedawkowania lub wymaganych działań związanych z monitorowaniem, jak też badań laboratoryjnych, w oparciu o aktualną charakterystykę produktu leczniczego.*

Produkt leczniczy Carmustine Obvius proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji nie zawiera substancji konserwujących i nie jest przeznaczony do stosowania w fiolkach wielodawkowych. Rekonstytucję oraz dodatkowe rozcieńczenie należy wykonywać w warunkach aseptycznych.

Przestrzegając zalecanych warunków przechowywania można uniknąć rozkładu substancji zawartych w nieotwieranej fiołce do dnia upłynięcia terminu ważności podanego na opakowaniu.

Produkt liofilizowany nie zawiera żadnych substancji konserwujących i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Liofilizat może mieć postać drobnego proszku, jednak manipulacje mogą spowodować, że będzie on miał wygląd cięższej grudki liofilizatu niż liofilizat w postaci proszku z powodu mechanicznej niestabilności grudki liofilizatu. Obecność oleistej warstwy może wskazywać na stopień produktu leczniczego. Takie produkty nie nadają się do użycia ze względu na ryzyko przekroczenia temperatury 30°C. Takiego produktu leczniczego nie należy używać. W razie wątpliwości co do tego, czy produkt pozostawał w odpowiednich warunkach chłodzenia, należy niezwłocznie sprawdzić wszystkie fiołki w kartoniku. W celu weryfikacji należy umieścić fiołkę w jasnym świetle.

#### Rekonstytucja i rozcieńczenie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:

Rozpuścić 100 mg karmustyny w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w 3 ml dostarczonego, sterylnego, schłodzonego rozpuszczalnika (etanolu) w opakowaniu podstawowym (fiołce z brązowego szkła). Karmustynę należy całkowicie rozpuścić w etanolu przed dodaniem sterylnej wody do wstrzykiwań. Następnie w sposób aseptyczny dodać 27 ml sterylnej wody do wstrzykiwań do roztworu alkoholu. Uzyskany roztwór podstawowy w ilości 30 ml należy dokładnie wymieszać. W wyniku przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami rekonstytucji uzyskuje się klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór podstawowy.

Roztwór podstawowy w ilości 30 ml należy niezwłocznie rozcieńczyć, dodając 30 ml roztworu podstawowego do 500 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) lub 500 ml roztworu NaCl do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w szklanych pojemnikach. Rozcieńczony roztwór o objętości 530 ml (tj. roztwór gotowy do użycia) należy mieszać przez co najmniej 10 sekund przed podaniem.

#### pH i osmolarność gotowych do użycia roztworów do infuzji:

pH 4,0 do 5,0 i 385–397 mOsm/l (w przypadku rozcieńczenia w roztworze glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml [5%]) oraz

pH 4,0 do 6,8 i 370–378 mOsm/l (w przypadku rozcieńczenia w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml [0,9%]).

#### Sposób podawania

Roztwór uzyskany po rekonstytucji i rozcieńczeniu (tj. roztwór gotowy do użycia) należy podać dożylnie, we wlewie kroplowym, w ciągu jednej do dwóch godzin, przy czym podawanie produktu leczniczego powinno zakończyć się w ciągu 3 godzin od jego rekonstytucji/rozcieńczenia. Infuzję należy wykonać przy użyciu zestawu infuzyjnego z PE niezawierającego PCV.

Podczas podawania produktu leczniczego należy używać odpowiedniego pojemnika szklanego. Ponadto roztwory gotowe do użycia należy chronić przed światłem (np. owijając pojemnik z

roztworem gotowym do użycia folią aluminiową); najlepiej też przechowywać go w temperaturze poniżej 20–22°C, ponieważ karmustyna ulega rozpadowi szybciej w wyższych temperaturach.

Infuzję należy wykonać przy użyciu zestawu infuzyjnego z PE niezawierającego PCV.

Wykonanie infuzji leku Carmustine Obvius w krótszym czasie może powodować silny ból i pieczenie w miejscu wkłucia. Podczas podawania leku należy kontrolować miejsce wlewu dożylnego.

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z lekami przeciwnowotworowymi oraz ich usuwania.

### Dawkowanie i badania laboratoryjne

#### Dawki początkowe

Zalecana dawka produktu leczniczego Carmustine Obvius stosowanego w monoterapii u pacjentów wcześniej nieleczonych wynosi od 150 do 200 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 6 tygodni. Lek można podawać w dawce pojedynczej lub można podzielić go na podawane codziennie wlewy w dawkach 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> w dwóch kolejnych dniach.

Gdy produkt leczniczy Carmustine Obvius stosuje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym lub u pacjentów, u których zmniejszona jest rezerwa szpikowa, dawki należy dostosować odpowiednio do profilu hematologicznego pacjenta, jak przedstawiono poniżej.

#### Monitorowanie i kolejne dawki

Kolejny kurs leczenia produktem leczniczym Carmustine Obvius można podać dopiero wówczas, gdy parametry morfologii krwi powrócą od akceptowalnego poziomu (liczba płytek krwi powyżej 100 000/mm<sup>3</sup>, leukocytów powyżej 4000/mm<sup>3</sup>), co zwykle następuje w ciągu sześciu tygodni. Morfologię krwi należy często kontrolować, a ponownego kursu leczenia nie należy podawać przed upływem sześciu tygodni ze względu na możliwość wystąpienia opóźnionej toksyczności hematologicznej.

Po podaniu wstępnej dawki kolejne dawki należy dostosować do odpowiedzi hematologicznej pacjenta na poprzednią dawkę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym. Sugeruje się następujący orientacyjny schemat dostosowywania dawek:

<i>Najniższy poziom po poprzedniej dawce</i>		<i>Procent poprzedniej dawki do podania</i>
<i>Leukocyty/mm<sup>3</sup></i>	<i>Płytki krwi/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%

W przypadkach, gdy najniższa wartość po podaniu wstępnej dawki nie znajduje się w tym samym wierszu dla leukocytów i płytek krwi (np. liczba leukocytów >4000 i płytek krwi <25 000), wówczas należy stosować wartość odpowiadającą najniższej wartości procentowej poprzedniej dawki (np. liczba płytek krwi <25 000 – należy zastosować maksymalnie 50% poprzedniej dawki).

Nie ma ograniczeń co do okresu stosowania leczenia karmustyną. W przypadku, gdy nowotwór pozostaje nieuleczalny lub pojawiają się ciężkie lub nietolerowane działania niepożądane, leczenie karmustyną należy przerwać.

#### Leczenie kondycjonujące przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego

Karmustyna podawana jest dożylnie w dawce 300-600 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami pacjentom ze złośliwą chorobą hematologiczną, przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Dzieci i młodzież

Karmustyny nie należy stosować u dzieci w wieku <18 lat ze względu na bezpieczeństwo stosowania.

#### Osoby w podeszłym wieku

Zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku dawki należy dobierać ostrożnie, a w szczególności należy rozpoczynać podawanie leku od dolnego końca zakresu dawek, ze względu na większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca; należy też brać pod uwagę choroby współistniejące oraz stosowane leczenie innymi produktami leczniczymi. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek, należy zachować ostrożność przy doborze dawki i kontrolować współczynnik filtracji kłębuszkowej, jak też odpowiednio zmniejszyć dawkę.

#### Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę produktu leczniczego Carmustine Obvius należy zmniejszyć w przypadku stwierdzenia zmniejszonej wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej.

#### Zgodność/niezgodność z pojemnikami

Roztwór dożylny jest niestabilny w pojemnikach z polichloru winylu. Wszystkie tworzywa sztuczne wchodzące w kontakt z roztworem karmustyny przeznaczonym do infuzji (np. zestaw infuzyjny itp.) powinny być wykonane z polietylenu niezawierającego PCV; w przeciwnym razie należy używać naczyń szklanych.