

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Karmustin Obvius 100 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg karmustina.

Po rekonstituciji in redčenju (glejte poglavje 6.6.) vsebuje en ml raztopine 3,3 mg karmustina.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena ampula z vehiklom vsebuje 3 ml brezvodnega etanola (kar ustreza 2,37 g).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prašek: bel do skoraj bel prašek ali liofilizat.

Vehikel: brezbarvna prozorna tekočina.

PH in osmolarnost za uporabo pripravljenih raztopin za infundiranje sta:

pH od 4,0 do 5,0 in 385–397 mOsm/l (pri redčenju s 50-mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje) in

pH od 4,0 do 6,8 in 370–378 mOsm/l (pri redčenju z 9-mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Karmustin je učinkovit pri naslednjih malignih novotvorbah kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi zdravili in/ali drugimi terapevtskimi ukrepi (obsevanjem, kirurškim posegom):

- možganskih tumorjih (glioblastomih, gliomih možganskega debla, meduloblastomih, astroцитomih in endimomih), metastazah v možganih
- sekundarni terapiji ne-Hodgkinovega limfoma in Hodgkinove bolezni
- tumorjih prebavil,
- Malignem melanomu v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi zdravili
- kot pripravljala terapija pred avtologno presaditvijo hematopoetskih progenitornih celic (HPCT - haematopoietic progenitor cell transplantation) pri malignih hematoloških boleznih (Hodgkinovi bolezni/ne-Hodgkinovem limfomu)

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Karmustin Obvius smejo dajati samo specialisti z izkušnjami s področja kemoterapije in pod ustreznim zdravniškim nadzorom

## Odmerjanje

### Začetni odmerki

Priporočeni odmerek zdravila Karmustin Obvius kot samostojnega zdravila pri predhodno nezdravljenih bolnikih je od 150 do 200 mg/m<sup>2</sup> intravensko na vsakih šest tednov. To se lahko daje v obliki enega odmerka ali razdeljeno na dnevne infuzije, npr. od 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> v dveh zaporednih dneh.

Kadar se zdravilo Karmustin Obvius uporablja v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili ali pri bolnikih, pri katerih je porabljena rezerva kostnega mozga, je treba odmerke prilagoditi glede na hematološki profil bolnika, kot je prikazano spodaj.

### *Spremljanje in nadaljnji odmerki*

Ponovni cikel zdravljenja z zdravilom Karmustin Obvius se ne sme začeti, dokler se niso elementi krvi v obtoku vrnila na sprejemljive ravni (trombociti nad 100.000/mm<sup>3</sup>, levkociti nad 4.000/mm<sup>3</sup>), to pa je običajno v šestih tednih. Število krvnih celic je treba spremljati pogosto, ponovni cikli zdravljenja pa se zaradi zapoznele hematološke toksičnosti ne smejo začeti pred potekom šestih tednov.

Odmerke po začetnem odmerku je treba tako pri monoterapiji kot pri kombinirani terapiji z drugimi mielosupresivnimi zdravili prilagoditi glede na hematološki odziv bolnika na prejšnji odmerek. Kot vodilo za prilagajanje odmerjanja se predlaga naslednji raspored:

Preglednica 1

<i>Najnižja raven po predhodnem odmerku</i>		<i>Delež predhodnega odmerka</i>
<i>Levkociti/mm<sup>3</sup></i>	<i>Trombociti/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%

Kadar najnižja raven po začetnem odmerku za levkocite in trombocite ni v isti vrstici (npr. levkociti > 4.000 in trombociti < 25.000), je treba uporabiti vrednost, ki ustreza najnižjemu odstotku predhodnega odmerka (npr. če so trombociti < 25.000, se da največ 50 % predhodnega odmerka).

Za trajanje zdravljenja s karmustinom ni časovnih omejitev. Kadar ostane tumor neozdravljiv ali se pojavijo nekateri resni ali nevzdržni neželeni učinki, je treba zdravljenje s karmustinom končati.

### *Pripravljalna terapija pred HPCT*

Karmustin dajemo intravensko v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pri bolnikih z malignimi hematološkimi boleznimi pred HPCT v odmerku 300–600 mg/m<sup>2</sup>.

## Posebne skupine bolnikov

### Pediatrična populacija

Karmustin je kontraindiciran pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.3.).

### Starejše osebe

Na splošno je treba odmerek pri starejšem bolniku izbrati previdno, običajno z začetkom na spodnjem koncu razponov odmerkov, kar izraža večjo pogostnost zmanjšane jetrne, ledvične ali

srčne funkcije in upoštevati sočasno bolezen ali zdravljenje z drugimi zdravili. Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost, da imajo zmanjšano delovanje ledvic, je potrebna previdnost pri izbiri odmerka in spremljati je treba hitrost glomerulne filtracije ter glede na to zmanjšati odmere.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek zdravila Karmustin Obvius zmanjšati, če se hitrost glomerulne filtracije zmanjša.

#### Način uporabe

Zdravilo Karmustin Obvius je namenjeno intravenski uporabi po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju.

Po rekonstituciji praška s priloženim vehiklom je treba pripraviti raztopino z dodajanjem dodatnih 27 ml vode za injekcije. Z rekonstitucijo in redčenjem, kot se priporočata, nastane bistra, brezbarvna do svetlorumena osnovna raztopina, ki jo je treba dodatno razredčiti s 500 ml 9-mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50-mg/ml (5-odstotne) raztopine glukoze za injiciranje.

Nastalo, za uporabo pripravljeno raztopino za infundiranje je treba nato takoj intravensko infundirati s kapalno infuzijo eno do dve uri, zaščiteno pred svetlobo. Infuzija ne sme trajati manj kot eno uro, sicer lahko v injiciranem predelu povzroči pekoč občutek in bolečino. Med dajanjem zdravila je treba injicirani predel opazovati.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, druge nitrozosečnine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda depresija kostnega mozga.

Huda (končna) okvara ledvic.

Otroci in mladostniki

Dojenje.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Poročali so o pojavljanju pljučne toksičnosti, za katero so značilni pljučni infiltrati in/ali fibroza, z do 30-odstotno pogostostjo. Ta se lahko pojavi v treh letih po zdravljenju in se zdi povezana z odmerkom, pri čemer so z večjo verjetnostjo za fibrozo pljuč povezani kumulativni odmerki od 1.200 do 1.500 mg/m<sup>2</sup>. Dejavniki tveganja vključujejo kajenje, prisotnost boleznih dihal, predhodne radiografske nepravilnosti, zaporedno ali sočasno obsevanje prsnega koša in povezanost z drugimi učinkovinami, ki povzročajo okvaro pljuč. Ob začetku zdravljenja je treba opraviti preiskave pljučne funkcije in rentgensko slikanje prsnega koša, nato pa še pogoste teste pljučne funkcije med zdravljenjem. Posebej ogroženi so bolniki z izhodiščem pod 70 odstotkov napovedane forsirane vitalne kapacitete ali difuzijske kapacitete za ogljikov monoksid.

Poročali so o povečanem tveganju za pljučno toksičnost ob zdravljenju s pripravljalnimi režimi in HPCT pri ženskah. Zaenkrat je to povečano tveganje opisano za samo zdravljenje, vključno s pripravljalnimi režimi brez karmustina (npr. TBI ali busulfan-ciklofosfamid) ali s karmustinom (BEAM: karmustin, etopozid, citarabin in melfalan ali CBV: ciklofosfamid, karmustin in etopozid).

Terapija z velikimi odmerki karmustina (zlasti s 600 mg/m<sup>2</sup>) pred presaditvijo hematopoetskih matičnih celic dokazano povečuje tveganje za pojav in resnost pljučne toksičnosti. Zato je treba pri bolnikih z drugimi tveganji za pljučno toksičnost uporabo karmustina pretehtati glede na tveganja.

Pri zdravljenju z velikimi odmerki karmustina se poveča tveganje in resnost okužb, srčne, jetrne, prebavne in ledvične toksičnosti, bolezni živčnega sistema in nepravilnosti elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija in hipofosfatemija).

Bolniki s sočasnimi boleznimi in slabšim statusom bolezni imajo večje tveganje za neželene učinke. To je treba upoštevati zlasti pri starejših bolnikih.

Pred zdravljenjem je treba preveriti tudi delovanje jeter in ledvic ter njihovo delovanje med zdravljenjem redno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Pri zdravljenju se lahko kot neželeni učinek, povezan z zdravljenjem, pojavi nevtropenični enterokolitis.

Karmustin je pri podganah in miših v odmerkih, manjših od odmerka na površino telesa, priporočenega za človeka, karcinogen (glejte poglavje 5.3).

Toksičnost za kostni mozeg je pogost in hud toksičen neželeni učinek karmustina. Vsaj šest tednov po odmerku je treba pogosto spremljati celotno krvno sliko. V primeru zmanjšane števila trombocitov, levkocitov ali eritrocitov v obtoku zaradi predhodne kemoterapije ali drugega vzroka je treba odmerek prilagoditi; glejte preglednico 1, poglavje 4.2. Med zdravljenjem je treba redno spremljati in nadzorovati delovanje jeter, ledvic in pljuč (glejte poglavje 4.8). Ponovni odmerki zdravila Karmustin Obvius se ne smejo dajati pogosteje kot na vsakih šest tednov. Toksičnost karmustina za kostni mozeg je kumulativna, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka na podlagi najmanjšega števila krvnih celic po predhodnih odmerkih (glejte poglavje 4.2).

Neposredno dajanje karmustina v karotidno arterijo velja za eksperimentalno in ga povezujejo z očesno toksičnostjo.

Odmerek 600 mg/mg<sup>2</sup> tega zdravila, ki ga damo odraslemu, ki tehta 70 kg, bi povzročil izpostavljenost 370 mg/kg etanola, kar lahko povzroči zvišanje koncentracije alkohola v krvi (BAC - blood alcohol concentration) za približno 61,7 mg/100 ml. Za primerjavo: za odraslo osebo, ki spiže kozarec vina ali 500 ml piva, znaša BAC približno 50 mg/100 ml. Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko povzroči kopičenje etanola in povzroči neželene učinke. Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 6 ur, bodo verjetno učinki alkohola manj izraziti.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Fenitoin in deksametazon

V kombinaciji s kemoterapevtskimi zdravili je treba pričakovati zmanjšano delovanje antiepileptičnih zdravil.

##### Cimetidin

Sočasna uporaba s cimetidinom povzroči odložen, velik, domnevni in povečani toksični učinek karmustina (zaradi zaviranja presnove karmustina).

##### Digoksin

Sočasna uporaba z digoksinom povzroči odložen, zmeren, domnevni zmanjšani učinek digoksina (zaradi zmanjšane absorpcije digoksina).

##### Melfalan

Sočasna uporaba z melfalanom povečuje tveganje za pljučno toksičnost.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, da se izognejo zanositvi med zdravljenjem in še najmanj šest mesecev po njem.

Moškim bolnikom je treba svetovati, da med zdravljenjem s karmustinom in še vsaj šest mesecev po njem uporabljajo učinkovite kontracepcijske ukrepe.

### Nosečnost

Karmustin se ne sme dajati nosečim bolnicam. Varna uporaba med nosečnostjo ni dokazana, zato morajo biti koristi skrbno pretehtane glede na tveganje za toksičnost. Karmustin je v odmerkih, enakovrednih odmerku za človeka, pri podganah in kuncih embriotoksičen, pri podganah pa tudi teratogen (glejte poglavje 5.3). Če se zdravilo Karmustin Obvius uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem (prejemanjem) zdravila Karmustin Obvius zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se karmustin/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zdravilo Karmustin Obvius je med dojenjem in do sedem dni po zdravljenju kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

Karmustin lahko zmanjša plodnost pri moških. Moške je treba poučiti o možnem tveganju za neplodnost in jim priporočiti, naj se pred zdravljenjem s karmustinom posvetujejo glede plodnosti/načrtovanja družine.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Karmustin Obvius nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar je treba upoštevati možnost, da lahko količina alkohola v teh zdravilih vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Preglednica vključuje neželene učinke, ki so se pojavili med zdravljenjem s tem zdravilom, vendar niso nujno vzročno povezani z njim. Ker se klinična preskušanja izvajajo pod zelo specifičnimi pogoji, opažene pogostnosti neželenih učinkov morda ne izražajo ustrezno v klinični praksi opaženih pogostnosti. Neželeni učinki so na splošno vključeni, če so o njih poročali pri več kot enem odstotku bolnikov v monografiji zdravila ali ključnih preskušanjih in/ali so ugotovili, da so klinično pomembni. Kadar so na voljo s placebom nadzorovana preskušanja, so neželeni učinki vključeni, če je incidenca pri zdravljeni skupini višja za  $\geq 5\%$ .

### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki karmustina so v naslednji preglednici navedeni glede na klasifikacijo organskih sistemov po MedDRA in pogostnost pojavljanja ter so navedeni v padajočem vrstnem redu glede na resnost: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni (od  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), redki (od  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

<b>Organski sistem MedDRA</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti	Akutna levkemija, displazija kostnega mozga – po dolgotrajni uporabi.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	Zelo pogosti	Mielosupresija.
	Pogosti	Anemija.
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Ataksija, omotica, glavobol.
	Pogosti	Encefalopatija (pri zdravljenju z velikimi odmerki in odmerek omejujoča).
	Neznana pogostnost	Bolečine v mišicah, epileptični status, epileptični napad, generalizirani epileptični napad.
Očesne bolezni	Zelo pogosti	Očesna toksičnost, prehodna pordelost veznic in zamegljen vid zaradi mrežničnih krvavitvev.
Srčne bolezni	Zelo pogosti	Hipotenzija zaradi vsebnosti alkohola v vehiklu (pri zdravljenju z velikimi odmerki).
	Neznana pogostnost	Tahikardija
Žilne bolezni	Zelo pogosti	Flebitis.
	Redki	Venookluzivna bolezen (zdravljenje z velikimi odmerki).
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelopogosti	Pljučna toksičnost, intersticijska fibroza (pri dolgotrajnem zdravljenju in kumulativnem odmerku)*. Pnevmonitis.
	Redki	Intersticijska fibroza (pri manjših odmerkih).
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Emetogeni potencial. Navzea in bruhanje – hudo
	Pogosti	Anoreksija, zaprtost, driska, stomatitis.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Hepatotoksičnost, reverzibilna, pojavi se do 60 dni po dajanju (pri zdravljenju z velikimi odmerki in odmerek omejujoča), pokaže se z: <ul style="list-style-type: none"> <li>- reverzibilnim povečanjem bilirubina;</li> <li>- reverzibilnim povečanjem alkalne fosfataze;</li> <li>- reverzibilnim povečanjem SGOT.</li> </ul>

Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	Dermatitis ob topični uporabi se izboljša ob zmanjšani koncentraciji sestavljenega zdravila, hiperpigmentacija, prehodna, ob naključnem stiku s kožo.
	Pogosti	Alopecija, zardevanje (zaradi vsebnosti alkohola v vehiklu; poveča se s časom dajanja < 1–2 uri), reakcija na mestu injiciranja.
	Neznana pogostnost	Nevarnost ekstravazacije: mehurjevec.
Bolezni ledvic in sečil	Redki	Toksičnost za ledvice.
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	Ginekomastija.
	Neznana pogostnost	Neplodnost, teratogenost.
Presnovne in prehranske motnje	Neznana pogostnost	Nepravilnosti elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija in hipofosfatemija)

\* Poročali so o povečanem tveganju za pljučno toksičnost ob zdravljenju s pripravljalnimi režimi in HPCT pri ženskah. Zaenkrat je to povečano tveganje opisano za samo zdravljenje, vključno s pripravljalnimi režimi brez karmustina (npr. TBI ali busulfan-ciklofosfamid) ali s karmustinom (BEAM: karmustin, etopozid, citarabin in melfalan ali CBV: ciklofosfamid, karmustin in etopozid).

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Mielosupresija

Mielosupresija je zelo pogosta in se začne od 7 do 14 dni po dajanju ter izzveni od 42 do 56 dni po dajanju. Mielosupresija je odvisna od odmerka in kumulativnega odmerka ter je pogosto dvofazna.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pljučna fibroza (s smrtnim izidom), pljučna infiltracija

Pri do 30 % bolnikov je bila opažena zastrupitev pljuč. Če se je zastrupitev pljuč pojavila zgodaj (v treh letih po zdravljenju), so se pojavili pljučni infiltrati in/ali pljučna fibroza, od katerih so bili nekateri smrtni. Bolniki so bili stari od 22 mesecev do 72 let. Dejavniki tveganja vključujejo kajenje, bolezni dihal, predhodne radiografske nepravilnosti, zaporedno ali sočasno obsevanje prsnega koša in povezanost z drugimi učinkovinami, ki povzročajo okvaro pljuč. Incidenca neželenih učinkov je verjetno odvisna od odmerka; kumulativni odmerki od 1.200 do 1.500 mg/m<sup>2</sup> so bili povezani z večjo verjetnostjo pljučne fibroze. Med zdravljenjem je treba redno opravljati teste pljučne funkcije (forsirana vitalna kapaciteta, difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid). Bolniki, ki imajo pri teh testih izhodiščno vrednost pričakovane forsirane vitalne kapacitete ali difuzijske kapacitete za ogljikov monoksid manjšo od 70 odstotkov, so še posebej ogroženi.

Pri bolnikih, ki so prejeli karmustin v otroštvu ali adolescenci, so opisali primere pljučne fibroze, ki se je pojavila izjemno pozno (do 17 let po zdravljenju).

Dolgotrajno spremljanje 17 bolnikov, ki so v otroštvu preživeli možganski tumor, je pokazalo, da jih je osem podleglo pljučni fibrozi. Dva od teh osmih primerov sta se pojavila v prvih treh letih zdravljenja, šest pa se jih je pojavilo od 8 do 13 let po zdravljenju. Mediana starost bolnikov, ki so ob zdravljenju umrli, je bila 2,5 leta (od 1 do 12 let), mediana starost tistih, ki so ob zdravljenju dolgotrajno preživeli, pa je bila 10 let (od 5 do 16 let). Vsi bolniki, ki so bili v času začetka

zdravljenja mlajši od pet let, so umrli zaradi pljučne fibroze; na smrtni izid niso vplivali niti odmerek karmustina niti dodatni odmerek vinkristina ali obsevanje hrbtenice. Vsem preživelim, ki so bili na voljo za spremljanje, je bila postavljena diagnoza pljučne fibroze. Uporaba karmustina je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, glejte poglavje 4.3.

Pljučna toksičnost se je pokazala tudi v obdobju trženja, in sicer kot pnevmonitis in intersticijska bolezen pljuč. Pnevmonitis se pojavi pri odmerkih  $> 450 \text{ mg/m}^2$ , intersticijska bolezen pljuč pa se pojavi pri dolgotrajnem zdravljenju in kumulativnem odmerku  $> 1.400 \text{ mg/m}^2$

#### Emetogeni potencial

Emetogeni potencial je velik pri odmerkih  $> 250 \text{ mg/m}^2$  in velik do srednji pri odmerkih  $\leq 250 \text{ mg/m}^2$ . Slabost in bruhanje sta huda in se začneta v dveh do štirih urah po dajanju ter trajata od štiri do šest ur.

#### Ledvična toksičnost

Ledvična toksičnost je redka, vendar se pojavi pri kumulativnih odmerkih  $< 1.000 \text{ mg/m}^2$ .

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Glavni simptom zastrupitve je mielosupresija. Poleg tega se lahko pojavijo naslednji resni neželeni učinki: nekroza jeter, intersticijski pnevmonitis, encefalomyelitis. Specifični antidot ni na voljo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe; alkilirajoči citostatiki; derivati nitrozosečnine, oznaka ATC: L01AD01

#### Mehanizem delovanja

Karmustin je za fazo celičnega cikla nespecifična antineoplastična učinkovina nitrozosečninske vrste, ki deluje na tumorje citotoksično na več načinov. Kot alkilirajoča učinkovina lahko alkilira reaktivna mesta na nukleoproteinih, s čimer ovira sintezo DNA in RNA ter popraviljanje DNA. V DNA lahko tvori prečne povezave med verigami, s čimer preprečuje podvajanje in prepisovanje DNA. Poleg tega je za karmustin znano, da karbamoilira lizinske ostanke na beljakovinah, s čimer povzroča ireverzibilno inaktivacijo encimov, vključno z glutation reduktazo. Za karbamoilirajoče učinkovanje karmustina se na splošno šteje, da je za njegovo delovanje na tumorje manj pomembno kot alkilacijsko delovanje, vendar je karbamoilacija morda pomembna za zaviranje popraviljanja DNA.

#### Farmakodinamični učinki

Antineoplastični in toksični učinki karmustina bi lahko bili povezani z njegovimi presnovki. Karmustin in sorodne nitrozosečnine so v vodni raztopini nestabilni in spontano razpadejo v reaktivne intermediate, ki lahko učinkujejo alkilirajoče in karbamoilirajoče. Alkilirajoči intermediati naj bi bili vzrok za protitumorski učinek karmustina. Vendar so mnenja o vlogi karbamoilirajočih intermediatov kot posrednikov bioloških učinkov nitrozosečnin deljena. Po eni strani naj bi njihovo karbamoilirajoče delovanje z zaviranjem encimov za popraviljanje DNA

prispevalo k citotoksičnim lastnostim matičnega zdravila. Po drugi strani pa se domneva, da lahko nekatere toksične učinke karmustina posredujejo karbamoilirajoče vrste.

Karmustin zaradi svoje lipofilne narave dobro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Karmustin Obvius se zaradi velikega tveganja za pljučno toksičnost ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Porazdelitev

Intravensko aplicirani karmustin se hitro razgrajuje in po 15 minutah ni več zaznavne intaktne snovi. Zaradi dobre topnosti v lipidih in pomanjkanja ionizacije pri fiziološkem pH karmustin zelo dobro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Ravni radioaktivnosti v cerebrospinalni tekočini so vsaj za 50 odstotkov višje kot ravni, sočasno izmerjene v plazmi. Za kinetiko karmustina pri človeku je značilen dvoprekadni model. Po enournem intravenskem infundiranju se plazemska koncentracija karmustina zniža na dvofazen način. Razpolovni čas  $\alpha$  je od ene do štirih minut, razpolovni čas  $\beta$  pa od 18 do 69 minut.

#### Biotransformacija

Domneva se, da antineoplastično in toksično delovanje karmustina povzročajo njegovi presnovki.

#### Izločanje

V 96 urah se približno od 60 do 70 odstotkov celotnega odmerka izloči z urinom, približno 10 odstotkov pa kot izdihani CO<sub>2</sub>. Usoda preostanka ni znana.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Karmustin je bil v odmerku, enakovrednem človeškemu odmerku, embriotoksičen in teratogen pri podganah ter embriotoksičen pri kuncih. Karmustin je v odmerkih, večjih od odmerka za človeka, vplival na plodnost samcev podgan. Karmustin je bil v odmerkih klinično pomembne ravni karcinogen pri podganah in miših.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Prašek

Brez pomožnih snovi.

#### Vehikel

Etanol, brezvodni.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Intravenska raztopina je v polivinilkloridnih vsebnikih nestabilna. Vsa plastika, ki pride v stik z raztopino karmustina za infundiranje (npr. infuzijski komplet idr.), mora biti polietilenska plastika, ki ne vsebuje PVC, sicer je treba uporabiti steklene pripomočke.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

3 leta.

#### Po rekonstituciji in redčenju

Raztopino, dobljeno z rekonstitucijo in redčenjem, je treba bolniku dati v treh urah. Raztopino je treba do konca dajanja zaščititi pred sončno svetlobo.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte in prevažajte na hladnem (2°C – 8°C).

Vialo in ampulo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Prašek

Viala (50 ml) iz rjavega hidrolitičnega stekla tipa I s svetlosivim 20-mm bromobutilnim gumijastim zamaškom, zatesnjena s temnordečo aluminijasto snemno zaporko.

#### Vehikel

Prozorna ampula iz stekla tipa I (5 ml).

Eno pakiranje vsebuje eno vialo s 100 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje in eno ampulo s 3 ml vehikla.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Prašek karmustina za koncentrat za raztopino za infundiranje ne vsebuje konzervansov in ni namenjen kot viala za večkratno odmerjanje. Rekonstitucijo in nadaljnja redčenja je treba opravljati pod aseptičnimi pogoji.

Suho zmrznjeno zdravilo ne vsebuje konzervansov in je primerno samo za enkratno uporabo. Liofilizat je lahko videti kot droben prašek, vendar ob ravnanju z njim zaradi mehanske nestabilnosti bolj daje vtis težjega in grudičastega kot praškastega liofilizata. Prisotnost oljnega filma je lahko znak taljenja zdravila. Taka zdravila niso sprejemljiva za uporabo zaradi nevarnosti nihanja temperature za več kot 30 °C. To zdravilo se ne sme več uporabljati. Če niste prepričani, ali je zdravilo dovolj ohlajeno, morate takoj pregledati vsako vialo v škatli. Za preverjanje držite vialo pri močni svetlobi.

#### Rekonstitucija in redčenje praška za koncentrat za raztopino za infundiranje

Karmustin (100 mg prašek) raztopite s 3 ml dobavljenega sterilnega ohlajenega etanolnega vehikla v primarni obojnini (viala iz rjavega stekla). Karmustin je treba pred dodatkom sterilne vode za injekcije popolnoma raztopiti v etanolu.

Alkoholni raztopini nato aseptično dodajte 27 ml sterilne vode za injekcije. 30 ml osnovne raztopine je treba temeljito premešati. Z rekonstitucijo, kot se priporoča, nastane bistra, brezbarvna do svetlorumena osnovna raztopina.

30 ml osnovne raztopine takoj razredčite tako, da 30 ml osnovne raztopine dodate 500 ml 5-odstotne glukoze ali 500 ml 9-mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v steklenih vsebnikih. 530 ml razredčene raztopine (tj. za uporabo pripravljeno raztopino) pred dajanjem vsaj 10 sekund mešajte. Za uporabo pripravljeno raztopino je treba dajati od ene do dve uri, dajanje pa končati v treh urah od rekonstitucije zdravila.

Infuzijo je treba dati s polietilenskim kompletom za infuzijo, ki ne vsebuje PVC.

Med dajanjem zdravila mora biti vsebnik iz primerne stekla. Poleg tega je treba za dajanje pripravljeno raztopino zaščititi pred svetlobo (npr. z uporabo aluminijaste folije, zavite okrog vsebnika z raztopino, pripravljeno za uporabo) in po možnosti shraniti pri temperaturah pod 20–22 °C, saj zdravilo Karmustin Obvius pri višjih temperaturah hitreje razpade.

Infundiranje zdravila Karmustin Obvius, ki traja manj kot eno uro, lahko povzroči močno bolečino in pekočino na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.2.).

Upoštevati je treba smernice za varno ravnanje z antineoplastičnimi zdravili in njihovo varno odstranjevanje.

Vsako neporabljeno zdravilo ali odpadne snovi, ki nastanejo iz njega, je treba odstraniti v skladu z nacionalnimi zahtevami.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1278/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 7. 2018

## **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Karmustin Obvius 100 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje karmustin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg karmustina. Po rekonstituciji in redčenju vsebuje en ml raztopine 3,3 mg karmustina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Etanol. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala s 100 mg praška  
1 ampula s 3 ml vehikla

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično: Ravnajte previdno. Izogibajte se stiku koncentrata za raztopino za infundiranje s kožo. Lahko povzroči prirojene okvare.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

## UPORABNO DO

Po rekonstituciji/redčenju: Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila glejte navodilo za uporabo.

### 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte na hladnem.  
Vialo in ampulo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Upoštevati je treba smernice za varno odstranjevanje antineoplastičnih zdravil.

### 11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

### 12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1278/001

### 13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

### 14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

### 15. NAVODILA ZA UPORABO

### 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

### 17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

### 18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****VIALA S PRAŠKOM****1. IME ZDRAVILA**

Karmustin Obvius 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
karmustin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg karmustina.  
Po rekonstituciji in redčenju vsebuje en ml raztopine 3,3 mg karmustina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
100 mg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično: Ravnajte previdno. Izogibajte se stiku koncentrata za raztopino za infundiranje s kožo. Lahko povzroči prirojene okvare.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

UPORABNO DO:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte in prevažajte na hladnem.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Upoštevati je treba smernice za varno odstranjevanje antineoplastičnih zdravil.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/18/1278/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**AMPULA Z VEHIKLOM**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(-I) UPORABE**

Vehikel za zdravilo Karmustin Obvius  
etanol, brezvodni  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Samo za namene raztapljanja

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

UPORABNO DO

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

3 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo: informacije za uporabnika

### Karmustin Obvius 100 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje karmustin

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Karmustin Obvius in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Karmustin Obvius
3. Kako uporabljati zdravilo Karmustin Obvius
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Karmustin Obvius
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Karmustin Obvius in za kaj ga uporabljamo**

Karmustin Obvius je zdravilo, ki vsebuje karmustin. Karmustin spada v skupino zdravil proti raku, imenovanih nitrozosečnine, ki delujejo tako, da upočasnjujejo rast rakavih celic.

Karmustin je učinkovit pri naslednjih malignih novotvorbah kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi zdravili in/ali drugimi terapevtskimi ukrepi (obsevanjem, kirurškim posegom):

- možganskih tumorjih (glioblastomih, gliomih možganskega debla, meduloblastomih, astrocitomih in ependimomih), metastazah v možganih
- sekundarni terapiji ne-Hodgkinovega limfoma in Hodgkinove bolezni tumorjih prebavil
- malignem melanomu (kožni rak)
- kot pripravljalna terapija pred avtologno presaditvijo hematopoetskih progenitornih celic (HPCT - haematopoietic progenitor cell transplantation) pri malignih hematoloških boleznih (Hodgkinovi bolezni/ne-Hodgkinovem limfomu)

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Karmustin Obvius**

##### **Ne uporabljajte zdravila Karmustin Obvius:**

- če ste alergični na karmustin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate zavrto tvorbo krvnih celic v kostnem mozgu in je zato število trombocitov, belih krvnih celic (levkocitov) ali rdečih krvničk (eritrocitov) zaradi kemoterapije ali drugih razlogov pri vas zmanjšano;
- če imate motnjo delovanja ledvic višje stopnje;
- pri otrocih in mladostnikih;
- če dojite.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Karmustin Obvius se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Glavni neželeni učinek tega zdravila je zapoznena supresija kostnega mozga, ki se lahko zaradi sprememb v krvi kaže kot utrujenost, krvavitev iz kože in sluznic, okužbe in vročina. Zdravnik bo zato vsaj šest tednov po odmerku tedensko spremljal število krvnih celic. Pri priporočenem odmerku se cikli zdravila Karmustin Obvius ne smejo dajati pogosteje kot na vsakih šest tednov. Odmerek je treba potrditi s krvno sliko.

Pred zdravljenjem bodo pregledali delovanje vaših jeter, pljuč in ledvic, med zdravljenjem pa bodo to redno spremljali.

Ker lahko uporaba zdravila Karmustin Obvius povzroči okvaro pljuč, bodo pred začetkom zdravljenja opravljeni rentgensko slikanje predela prsnega koša in testi pljučne funkcije (prosimo, glejte tudi poglavje Možni neželeni učinki).

Zdravljenje z velikimi odmerki karmustina (do 600 mg/m<sup>2</sup>) se uporablja samo v kombinaciji s kasnejšo presaditvijo matičnih celic. Večji odmerek lahko poveča pogostost ali resnost pljučne, ledvične, jetrne, srčne in prebavne toksičnosti ter okužb in motenj ravnovesja elektrolitov (nizke koncentracije kalija, magnezija in fosfata v krvi).

Kot neželeni učinek, povezan z zdravljenjem s kemoterapevtiki, se lahko pojavijo bolečine v trebuhu (nevtropenični enterokolitis).

Zdravnik se bo pogovoril z vami o možnosti okvare pljuč in alergijskih reakcij ter njihovih simptomov. Če se pojavijo tovrstni simptomi, se takoj obrnite na zdravnika (glejte poglavje 4).

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Karmustin Obvius se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Karmustin Obvius**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta, na primer:

- fenitoin, uporablja se pri epilepsiji;
- deksametazon, uporablja se kot protivnetno in imunosupresivno sredstvo;
- cimetidin, uporablja se pri težavah z želodcem, npr. prebavnih motnjah;
- digoksin, uporablja se, če imate nenormalen srčni ritem;
- melfalan, zdravilo proti raku.

### **Zdravilo Karmustin Obvius z alkoholom**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Nosečnost in plodnost

Zdravilo Karmustin Obvius se ne sme uporabljati med nosečnostjo, ker lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. To zdravilo se zato običajno ne sme dajati nosečnicam. Pri uporabi med nosečnostjo mora biti bolnica seznanjena s potencialnim tveganjem za nerojenega otroka. Ženskam v rodni dobi se priporoča uporaba učinkovite kontracepcije, da v času zdravljenja s tem zdravilom in še najmanj šest mesecev po njem ne bi zanosile.

Moški bolniki morajo med zdravljenjem z zdravilom Karmustin Obvius in še vsaj šest mesecev po njem uporabljati učinkovite kontracepcijske ukrepe za preprečevanje zanositve svojih partnerk.

#### Dojenje

Med jemanjem tega zdravila in do sedem dni po zdravljenju ne smete dojiti. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Karmustin Obvius nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pred upravljanjem vozil ali katerih koli orodij ali strojev se morate posvetovati z zdravnikom, saj lahko količina alkohola v tem zdravilu vpliva na vašo sposobnost vožnje ali uporabe strojev.

### **Zdravilo Karmustin Obvius vsebuje etanol (alkohol)**

To zdravilo vsebuje 2,4 g alkohola (etanola) na vialo, kar ustreza 25,92 g na največji odmerek (10 vol. %). Količina v največjem odmerku (600 mg/m<sup>2</sup> pri 70 kg težkem bolniku) tega zdravila ustreza 648 ml piva oziroma 259 ml vina.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, ker lahko poslabša vašo presojo in hitrost reagiranja.

Če imate epilepsijo ali težave z jetri, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete druga zdravila.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Karmustin Obvius**

Zdravilo Karmustin Obvius vam bo vedno dal zdravstveni delavec z izkušnjami z uporabo zdravil proti raku.

### **Odrasli**

Odmerek je odvisen od vašega zdravstvenega stanja, telesne velikosti in odziva na zdravljenje. Običajno se daje na vsakih šest tednov. Priporočeni odmerek zdravila Karmustin Obvius kot samostojnega zdravila pri predhodno nezdravljenih bolnikih je od 150 do 200 mg/m<sup>2</sup> intravensko na vsakih šest tednov. To se lahko daje v obliki enega odmerka ali razdeljeno na dnevne infuzije, npr. od 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> v dveh zaporednih dneh. Odmerek bo odvisen tudi od tega, ali se bo zdravilo Karmustin Obvius dajalo z drugimi zdravili proti raku.

Odmerki bodo prilagojeni glede na to, kako se odzivate na zdravljenje.

Priporočeni odmerek zdravila Karmustin Obvius v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pred presaditvijo hematopoetskih progenitornih celic je 300–600 mg/m<sup>2</sup> intravensko.

Da bi se izognili toksičnosti za vaš kostni mozeg in po potrebi prilagodili odmerek, bodo pogosto pregledovali vašo krvno sliko.

### **Pot uporabe zdravila**

Zdravilo Karmustin Obvius se po rekonstituciji in redčenju daje s kapalno infuzijo v veno (intravensko) v času ene do dveh ur, z zaščito pred svetlobo. Da bi se izognili pekočemu občutku in bolečini v injiciranem predelu, infuzija ne sme trajati manj kot eno uro. Injicirani predel je treba med dajanjem zdravila opazovati.

Trajanje zdravljenja določi zdravnik in je lahko pri vsakem bolniku drugačno.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Karmustin Obvius, kot bi smeli**

Ker vam bo to zdravilo dal zdravnik ali medicinska sestra, je le malo verjetno, da bi prejeli neustrezen odmerek. Če imate kakršen koli pomislek o količini zdravila, ki ste jo prejeli, o tem povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Če opazite kar koli od naslednjega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:**

Kakršno koli nenadno piskanje, težave z dihanjem, otekanje vek, obraza ali ustnic, izpuščaji ali srbenje (še posebej, če je prizadeto vse vaše telo) in občutek, da boste omedleli. To so lahko znaki hude alergijske reakcije.

#### **Zdravilo Karmustin Obvius lahko povzroči naslednje neželene učinke:**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zapoznela mielosupresija (zmanjšanje števila krvnih celic v kostnem mozgu), ki lahko poveča verjetnost okužb, če je znižano število belih krvnih celic;
  - ataksija (pomanjkanje hotene koordinacije mišičnih gibov);
  - omotica;
  - glavobol;
  - prehodna pordelost očesa, zamegljen vid zaradi krvavitve v mrežnico;
  - hipotenzija (padeč krvnega tlaka);
  - flebitis (vnetje ven), ki ga spremlja bolečina, otekanje, pordelost, občutljivost na dotik;
  - boleznih dihal (s pljuči povezane bolezni) s težavami z dihanjem.
- To zdravilo lahko povzroči hudo (morebiti smrtno) okvaro pljuč. Okvara pljuč se lahko pojavi več let po zdravljenju. Če imate katerega koli od naslednjih simptomov, o tem takoj obvestite zdravnika: zadihanost, trdovraten kašelj, bolečina v prsnem košu, nenehna šibkost ali utrujenost;
- huda slabost in bruhanje;
  - pri uporabi na koži, vnetje kože (dermatitis);
  - naključen stik s kožo lahko povzroči prehodno hiperpigmentacijo (potemnitev predela kože ali nohtov).

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- akutne levkemije in displazije kostnega mozga (nenormalni razvoj kostnega mozga). Simptomi lahko vključujejo krvavenje iz dlesni, bolečine v kosteh, povišano telesno temperaturo, pogoste okužbe, pogoste ali hude krvavitve iz nosu, vozličke zaradi oteklih bezgavk v predelu vratu in okoli njega, pod pazduho, na trebuhu ali v dimljah, blede kožo, zasoplost, šibkost, utrujenost ali splošno pomanjkanje energije;
- anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic v krvi);
- encefalopatija (možgansko obolenje). Simptomi lahko vključujejo oslabeledost mišic na enem predelu, poslabšanje sposobnosti razmišljanja ali koncentracije, nehoteno trzanje, drgetanje, težave z govorom ali požiranjem, epileptične napade;
- neješčnost;
- zaprtje;
- driska;
- vnetje ust in ustnic;
- reverzibilna hepatotoksičnost pri zdravljenju z velikimi odmerki. To lahko povzroči zvišanje ravni jetrnih encimov in bilirubina (izmerjeno s preiskavami krvi);
- alopecija (izpadanje las);

- pordelost kože;
- reakcije na mestu injiciranja.

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- venookluzivna bolezen (napredujoča zapora ven), pri kateri pride do zapore zelo majhnih (mikroskopskih) ven v jetrih. Simptomi lahko vključujejo: nabiranje tekočine v trebuhu, povečanje vranice, hude krvavitve v požiralniku, rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic;
- težave z dihanjem, ki jih povzroča intersticijska fibroza (pri manjših odmerkih);
- težave z ledvicami;
- ginekomastija (rast dojk pri moških).

**Neznana pogostnost** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- bolečine v mišicah;
- epileptični napadi (krči), vključno z epileptičnim statusom;
- poškodba tkiva zaradi iztekanja v predel injiciranja;
- neplodnost;
- dokazali so, da karmustin negativno vpliva na razvoj nerojenih otrok;
- nepravilnosti elektrolitov (in motnje v ravnovesju elektrolitov (nizke koncentracije kalija, magnezija, fosfata v krvi)).

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Karmustin Obvius**

To zdravilo bo shranil vaš zdravnik ali zdravstveni delavec.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake „UPORABNO DO“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte in prevažajte na hladnem (2°C – 8°C).

Vialo in ampulo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

#### Po rekonstituciji in redčenju

Po rekonstituciji je zdravilo Karmustin Obvius stabilno tri ure, shranjeno v steklenem vsebniku in zaščiteno pred svetlobo.

Raztopino je treba bolniku dati v treh urah po rekonstituciji in redčenju. Raztopino je treba do konca dajanja zaščititi pred sončno svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Karmustin Obvius**

- Učinkovina je karmustin.  
Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg karmustina.  
Po rekonstituciji in redčenju vsebuje en ml raztopine 3,3 mg karmustina.
- Pomožne snovi:
  - Prašek: brez pomožnih snovi.
  - Vehikel: etanol, brezvodni.

### **Izgled zdravila Karmustin Obvius in vsebina pakiranja**

Zdravilo Karmustin Obvius zajema prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prašek je bel do skoraj bel prašek v viali iz rjavega stekla.

Vehikel je brezbarvna bistra tekočina v prozorni stekleni ampuli.

Eno pakiranje zdravila Karmustin Obvius vsebuje eno vialo s 100 mg praška in eno ampulo s 3 ml vehikla.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

**България, Česká republika, Eesti, Ελλάδα, Ireland, Lietuva, Latvija**  
Nexcape Pharmaceuticals B.V.  
Martinfield Business Centre, 15  
Martinfield, Welwyn Garden City AL7 1HG  
United Kingdom  
Тел./Tel/Τηλ.: + 44 (0) 2036673070  
[operations@nexcapepharma.com](mailto:operations@nexcapepharma.com)

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

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

**Polska**  
Medac GmbH Sp. z o.o.  
Oddzial w Polsce  
ul. Postepu 21 B  
PL-02-676 Warszawa  
Tel.: + 48 (0)224300030  
contact@medac.pl

**Deutschland**

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

**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

**Portugal**

medac GmbH  
Sucursal em Portugal  
Alameda António Sérgio no. 22-60. C  
P-1495-132 Algés  
Tel: + 351 (0) 214107583  
geral@medac.pt

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/ema/>.

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

*Te informacije so kratek opis pripravka in/ali ravnanja z zdravilom, inkompatibilnosti, odmerjanja zdravila, prevelikega odmerjanja ter spremljanja in laboratorijskih preiskav na podlagi trenutnega povzetka glavnih značilnosti zdravila.*

Zdravilo Karmustin Obvius prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje ne vsebuje konzervansov in ni namenjen kot viala za večkratno odmerjanje. Rekonstitucijo in nadaljnja redčenja je treba opravljati pod aseptičnimi pogoji.

Z upoštevanjem priporočenih pogojev shranjevanja se je mogoče izogniti vsemu razpadu neodprte viala do datuma izteka, navedenega na ovojnini.

Suho zmrznjeno zdravilo ne vsebuje konzervansov in je primerno samo za enkratno uporabo. Liofilizat je lahko videti kot droben prašek, vendar ob ravnanju z njim zaradi mehanske nestabilnosti bolj daje vtis težjega in grudičastega kot praškastega liofilizata. Prisotnost oljnega filma je lahko znak taljenja zdravila. Taka zdravila niso sprejemljiva za uporabo zaradi nevarnosti nihanja temperature za več kot 30 °C. To zdravilo se ne sme več uporabljati. Če niste prepričani, ali je zdravilo dovolj ohlajeno, morate takoj pregledati vsako vialo v škatli. Za preverjanje držite vialo pri močni svetlobi.

Rekonstitucija in redčenje praška za koncentrat za raztopino za infundiranje:

100 mg zdravila Karmustin Obvius prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje raztopite s 3 ml dobavljenega sterilnega ohlajenega etanolnega vehikla v primarni obojnini (viala iz rjavega stekla). Karmustin je treba pred dodatkom sterilne vode za injekcije popolnoma raztopiti v etanolu. Alkoholni raztopini nato aseptično dodajte 27 ml sterilne vode za injekcije. 30 ml osnovne raztopine je treba temeljito premešati. Z rekonstitucijo, kot se priporoča, nastane bistra, brezbarvna do svetlorumena osnovna raztopina.

30 ml osnovne raztopine takoj razredčite tako, da 30 ml osnovne raztopine dodate 500 ml 50-mg/ml (5-odstotne) raztopine za injiciranje ali 500 ml 9-mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v steklenih vsebnikih. 530 ml razredčene raztopine (tj. za uporabo pripravljeno raztopino) pred dajanjem vsaj 10 sekund mešajte.

PH in osmolarnost za uporabo pripravljenih raztopin za infundiranje:

pH od 4,0 do 5,0 in 385–397 mOsm/l (pri redčenju s 50-mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje) in

pH od 4,0 do 6,8 in 370–378 mOsm/l (pri redčenju z 9-mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje).

Način uporabe

Rekonstituirano in razredčeno raztopino (tj. za uporabo pripravljeno raztopino) je treba dati intravensko, z eno do dve uri trajajočo intravensko kapalno infuzijo, dajanje pa je treba končati v treh urah od rekonstitucije/redčenja zdravila. Infuzijo je treba dati s polietilenskim kompletom za infuzijo, ki ne vsebuje PVC.

Med dajanjem zdravila mora biti vsebnik iz primerne stekla. Poleg tega je treba za dajanje pripravljeno raztopino zaščititi pred svetlobo (npr. z uporabo aluminijaste folije, zavite okrog vsebnika z raztopino, pripravljeno za uporabo) in po možnosti shraniti pri temperaturah pod 20–22 °C, saj zdravilo Karmustin Obvius pri višjih temperaturah hitreje razpade.

Infuzijo je treba dati s polietilenskim kompletom za infuzijo, ki ne vsebuje PVC.

Hitrejša infuzija zdravila Karmustin Obvius lahko povzroči močno bolečino in pekočino na mestu injiciranja. Med dajanjem zdravila je treba injicirani predel opazovati.

Upoštevati je treba smernice za varno ravnanje z antineoplastičnimi zdravili in njihovo varno odstranjanje.

## Odmerjanje in laboratorijske preiskave

### Začetni odmerki

Priporočeni odmerek zdravila Karmustin Obvius kot samostojnega zdravila pri predhodno nezdravljenih bolnikih je od 150 do 200 mg/m<sup>2</sup> intravensko na vsakih šest tednov. To se lahko daje v obliki enega odmerka ali razdeljeno na dnevne infuzije, npr. od 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> v dveh zaporednih dneh.

Kadar se zdravilo Karmustin Obvius uporablja v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili ali pri bolnikih, pri katerih je porabljena rezerva kostnega mozga, je treba odmerke prilagoditi glede na hematološki profil bolnika, kot je prikazano spodaj.

### Spremljanje in nadaljnji odmerki

Ponovni cikel zdravljenja z zdravilom Karmustin Obvius se ne sme začeti, dokler se niso elementi krvi v obtoku vrnili na sprejemljive ravni (trombociti nad 100.000/mm<sup>3</sup>, levkociti nad 4.000/mm<sup>3</sup>), to pa je običajno v šestih tednih. Število krvnih celic je treba spremljati pogosto, ponovni cikli zdravljenja pa se zaradi zapoznele hematološke toksičnosti ne smejo začeti pred potekom šestih tednov.

Odmerke po začetnem odmerku je treba tako pri monoterapiji kot pri kombinirani terapiji z drugimi mielosupresivnimi zdravili prilagoditi glede na hematološki odziv bolnika na prejšnji odmerek. Kot vodilo za prilagajanje odmerjanja se predlaga naslednji raspored:

<i>Najnižja raven po predhodnem odmerku</i>		<i>Delež predhodnega odmerka</i>
<i>Levkociti/mm<sup>3</sup></i>	<i>Trombociti/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%

Kadar najnižja raven po začetnem odmerku ni v isti vrstici kot levkociti in trombociti (npr. levkociti > 4.000 in trombociti < 25.000), je treba uporabiti vrednost glede na najnižji odstotek predhodnega odmerka (npr. trombociti < 25.000, da se največ 50 % predhodnega odmerka).

Za trajanje zdravljenja s karmustinom ni časovnih omejitev. Kadar ostane tumor neozdravljiv ali se pojavijo nekateri resni ali nevzdržni neželeni učinki, je treba zdravljenje s karmustinom končati.

### *Pripravljalna terapija pred HPCT*

Karmustin dajemo intravensko v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pri bolnikih z malignimi hematološkimi boleznimi pred HPCT v odmerku 300–600 mg/m<sup>2</sup>.

## Posebne skupine bolnikov

### Pediatrična populacija

Zaradi pomislekov o varnosti se karmustin ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let.

### Starejše osebe

Na splošno je treba odmerek pri starejšem bolniku izbrati previdno, običajno z začetkom na spodnjem koncu razponov odmerkov, kar odraža večjo pogostnost zmanjšane jetrne, ledvične ali srčne funkcije in sočasnih bolezni ali zdravljenja z drugimi zdravili. Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost, da imajo zmanjšano delovanje ledvic, je treba biti pri izbiri odmerka previden in spremljati hitrost glomerulne filtracije ter glede na to zmanjšati odmerek.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek zdravila Karmustin Obvius zmanjšati, če se hitrost glomerulne filtracije zmanjša.

Kompatibilnost/inkompatibilnost z vsebniki

Intravenska raztopina je v polivinilkloridnih vsebnikih nestabilna. Vsa plastika, ki pride v stik z raztopino karmustina za infundiranje (npr. infuzijski komplet idr.), mora biti polietilenska plastika, ki ne vsebuje PVC, sicer je treba uporabiti steklene pripomočke.