

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Carmustine medac 100 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg karmustina.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6), jedan ml otopine sadrži 3,3 mg karmustina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna ampula otapala sadrži 3 ml bezvodnog etanola (što odgovara količini od 2,37 g).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak: gotovo bijeli do svijetlo žuti liofilizat ili prašak.

Otapalo: bezbojna bistra tekućina.

pH i osmolarnost otopina spremnih za infuziju su:

pH 4,0 do 5,0 i 385-397 mOsm/l (ako je razrijeđeno u 5%-tnoj otopini glukoze za injekciju [50 mg/ml]) i

pH 4,0 do 6,8 i 370-378 mOsm/l (ako se razrijedi u 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida za injekciju [9 mg/ml]).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karmustin je indiciran u odraslih kod sljedećih malignih novotvorina kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima i/ili drugim terapijskim mjerama (radioterapija, kirurški zahvat):

- Tumori na mozgu (glioblastom, gliomi moždanog debla, meduloblastom, astrocitom i ependimom), metastaze u mozgu
- Sekundarna terapija kod ne-Hodgkinova limfoma i Hodgkinove bolesti
- Tumori gastrointestinalnog trakta,
- Maligni melanom u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima
- Kao kondicioniranje prije autologne transplantacije hematopoetskih progenitornih stanica (engl. *haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) kod malignih hematoloških bolesti (Hodgkinova bolest / ne-Hodgkinov limfom).

4.2 Doziranje i način primjene

Carmustine medac smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici iskusni u primjeni kemoterapije i samo pod odgovarajućim nadzorom liječnika.

Doziranje

Početne doze

Preporučena doza lijeka Carmustine medac kao monoterapije u prethodno neliječenih bolesnika je 150 do 200 mg/m² intravenski svakih 6 tjedana. Može se dati kao jedna doza ili podijeljena doza u dnevnim infuzijama poput 75 do 100 mg/m² na dva uzastopna dana.

Kad se Carmustine medac koristi u kombinaciji s drugim mijelosupresivnim lijekovima ili u bolesnika sa smanjenom rezervom koštane srži, doze treba prilagoditi u skladu s hematološkim profilom bolesnika kako je prikazano u nastavku.

Praćenje i naknadne doze

Ponovljeni ciklus lijeka Carmustine medac ne treba davati sve dok se cirkulirajuće krvne komponente ne povrate na prihvatljive razine (trombociti iznad 100 000/mm³, leukociti iznad 4000/mm³), a to se obično događa unutar 6 tjedana. Krvnu sliku treba često nadzirati, a ponovljene cikluse lijeka ne treba davati prije 6 tjedana zbog odgođene hematološke toksičnosti.

Doze nakon početne treba prilagoditi u skladu s hematološkom reakcijom bolesnika na prethodnu dozu u monoterapiji kao i u kombiniranoj terapiji s drugim mijelosupresivnim lijekovima. Sljedeći raspored predlaže se kao vodič kod prilagodbe doze:

Tablica 1.

<i>Najniža vrijednost nakon prethodne doze</i>		<i>Postotak prethodne doze koji treba dati</i>
<i>Leukociti/mm³</i>	<i>Trombociti/mm³</i>	
>4000	>100 000	100%
3000 – 3999	75 000 – 99 999	100%
2000 – 2999	25 000 – 74 999	70%
<2000	<25 000	50%

U slučajevima gdje najniža vrijednost nakon početne doze nije u istom redu kao za leukocite i trombocite (npr. leukociti > 4000 te trombociti < 25 000) potrebno je koristiti onaj postotak prethodne doze koji je niži (npr. trombociti < 25 000 potrebno je dati najviše 50 % prethodne doze).

Nema ograničenja za trajanje razdoblja primjene terapije karmustinom. U slučaju da tumor ostane neizlječiv te kod pojave ozbiljnih ili nepodnošljivih nuspojava, potrebno je prekinuti terapiju karmustinom.

Kondicioniranje prije HPCT-a

Karmustin se daje u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima u bolesnika s malignim hematološkim bolestima prije HPCT-a u dozi od 300 – 600 mg/m² intravenski.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Karmustin je kontraindiciran u djece i adolescenata u dobi od <18 godina (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Općenito odabir doze za starije bolesnike treba biti oprezan, a obično se počinje s najnižom vrijednošću raspona doziranja s obzirom na veću učestalost smanjene jetrene, bubrežne ili srčane funkcije te je potrebno uzeti u obzir istodobnu bolest ili terapiju drugim lijekovima. S obzirom na veću vjerojatnost toga da će stariji bolesnici imati smanjenu bubrežnu funkciju, potreban je oprez kod odabira doza. Brzinu glomerularne filtracije treba nadzirati te dozu shodno tome smanjivati.

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega dozu lijeka Carmustine medac treba smanjiti ako je smanjena brzina glomerularne filtracije.

Način primjene

Carmustine medac namijenjen je za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja.

Otapanjem praška pomoću priloženog otapala otopinu treba prirediti dodavanjem dodatnih 27 ml vode za injekciju. Rekonstitucija i razrjeđenje prema ovoj uputi rezultiraju bistrom, bezbojnom do žutom koncentriranom otopinom koju treba dalje razrijediti s 500 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml) ili 5 %-tnom otopinom glukoze za injekciju (50 mg/ml).

Rezultirajuća otopina spremna za infuziju potom se mora odmah primijeniti intravenskim dripom tijekom razdoblja od jednog do dva sata i zaštićena od svjetlosti. Trajanje infuzije ne smije biti manje od sat vremena, inače može doći do opekline i boli na mjestu primjene. Mjesto primjene infuzije treba nadzirati tijekom primjene.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge nitrozoureje ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška depresija koštane srži.
- Teško (završni stadij) oštećenje bubrega.
- Djeca i adolescenti
- Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prijavljena je plućna toksičnost okarakterizirana plućnim infiltratima i/ili fibrozom s učestalošću do 30 %. To se može dogoditi unutar 3 godine od terapije i čini se da je ovisna o dozi pri čemu su kumulativne doze od 1200-1500 mg/m² povezane s povećanom vjerojatnošću plućne fibroze. Čimbenici rizika uključuju pušenje, prisutnost respiratorne bolesti, prethodno postojeće radiografske abnormalnosti, sljedeće ili istodobno zračenje prsnog koša i povezanost s drugim tvarima koje uzrokuju oštećenje pluća. Potrebno je provesti ispitivanja plućne funkcije i rendgenska snimanja prsnog koša prije početka terapije te često provoditi testove plućne funkcije tijekom terapije. Bolesnici s početnim vrijednostima ispod 70 % predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) ili kapaciteta difuzije ugljikova monoksida (DLCO) posebno su izloženi riziku.

Prijavljen je povećan rizik od plućnih toksičnosti za žene nakon liječenja režimima kondicioniranja i HPCT-om. Do sada je ovaj povećani rizik opisan za samo liječenje, uključujući režime kondicioniranja bez karmustina (npr. TBI ili busulfan-ciklofosamid) ili s karmustinom (BEAM: karmustin, etopozid, citarabin i melfalan ili CBV: ciklofosamid, karmustin i etopozid).

Pokazalo se da terapija visokim dozama karmustina (osobito s 600 mg/m²) prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica povećava rizik od incidencije i ozbiljnost plućnih toksičnosti. Stoga se u bolesnika s drugim rizicima od plućnih toksičnosti primjena karmustina mora procijeniti s obzirom na rizike.

Nakon terapije visokom dozom karmustina raste rizik i ozbiljnost infekcija, srčane, jetrene, gastrointestinalne i bubrežne toksičnosti, bolesti živčanog sustava i poremećaja elektrolita (hipokalemija, hipomagnezija i hipofosfatemija).

Bolesnici s komorbiditetima i lošijim stanjem bolesti imaju veći rizik od nuspojava. To se mora uzeti u obzir, osobito u starijih bolesnika.

Funkciju jetre i bubrega također treba provjeriti prije liječenja te redovito pratiti tijekom terapije (vidjeti dio 4.8).

Neutropenijski enterokolitis može se pojaviti kao nuspojava povezana s terapijom nakon liječenja kemoterapijskim lijekovima.

Karmustin je kancerogen u štakora i miševa pri dozama manjim od preporučene doze za ljude na temelju tjelesne površine (vidjeti dio 5.3).

Toksičnost za koštanu srž je česta i teška nuspojava toksičnosti kod karmustina. Kompletanu krvnu sliku treba pratiti učestalo najmanje šest tjedana nakon primanja doze. U slučaju smanjenog broja cirkulirajućih trombocita, leukocita ili eritrocita bilo zbog prethodne kemoterapije ili drugih uzroka, dozu treba prilagoditi, vidjeti tablicu 1, dio 4.2. Tijekom terapije potrebno je redovito provjeravati funkciju jetre, bubrega i pluća (vidjeti dio 4.8). Ponovljene doze lijeka Carmustine medac ne treba davati češće od svakih 6 tjedana. Toksičnost karmustina za koštanu srž je kumulativna i stoga je potrebno razmotriti prilagodbu doze na temelju najnižih vrijednosti krvne slike kod prethodnih doza (vidjeti dio 4.2).

Izravna primjena karmustina u karotidnu arteriju smatra se eksperimentalnom i povezana je s okularnom toksičnošću.

Doza od 600 mg/mg² ovog lijeka koja se daje odrasloj osobi teškoj 70 kg dovela bi do izloženosti od 370 mg/kg etanola, što može uzrokovati rast koncentracije alkohola u krvi od oko 61,7 mg/100 ml. Za usporedbu, za odraslu osobu koja popije čašu vina ili 500 ml piva alkohol u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml. Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati štetne učinke. Kako se ovaj lijek obično daje polako tijekom 6 sati, učinci alkohola mogu se smanjiti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fenitoin i deksametazon

U kombinaciji s kemoterapeutcima mora se očekivati smanjena aktivnost antiepileptika.

Cimetidin

Istodobna uporaba s cimetidinom vodi do odgođenog, većeg, suspektnog, povećanog toksičnog učinka karmustina (zbog inhibicije metabolizma karmustina).

Digoksin

Istodobna uporaba digoksina vodi ka odgođenom, umjerenom, suspektnom, smanjenom učinku digoksina (zbog smanjene apsorpcije digoksina).

Melfalan

Istodobna primjena s melfalanom vodi do povećanog rizika od plućne toksičnosti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene moraju koristiti učinkovitu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja.

Muške bolesnike treba savjetovati da koriste odgovarajuće mjere kontracepcije dok traje liječenje karmustinom i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća

Karmustin se ne smije primjenjivati u trudnica. Sigurna primjena u trudnoći nije utvrđena i stoga je potrebno pažljivo odmjeriti korist liječenja naspram rizika od toksičnosti. Karmustin je embriotoksičan u štakora i kunića te teratogen u štakora kada se daje u dozama koje odgovaraju dozama u ljudi (vidjeti dio 5.3). Ako se lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok uzima (prima)

Carmustine medac, bolesnica treba biti upoznata o mogućem riziku za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se karmustin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Carmustine medac je kontraindiciran tijekom dojenja, a dojenje do sedam dana nakon liječenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Karmustin može poremetiti plodnost kod muškaraca. Muške bolesnike treba savjetovati o potencijalnom riziku od neplodnosti te da potraže savjet specijalista za plodnost/planiranje obitelji prije terapije karmustinom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Carmustine medac ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je razmotriti mogućnost da količina alkohola u ovim lijekovima može narušiti mogućnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tablica uključuje nuspojave koje su bile prisutne tijekom liječenja ovim lijekom, ali možda nisu nužno uzročno povezane s lijekom. S obzirom na to da se klinička ispitivanja provode pod vrlo specifičnim uvjetima, uočene nuspojave možda neće odražavati stope uočene u kliničkoj praksi. Nuspojave se općenito navode ako su zabilježene u više od 1 % bolesnika u monografiji lijeka ili u pivotalnim ispitivanjima/ili se odredi da su klinički važne. Kad su dostupna placebo kontrolirana klinička ispitivanja, nuspojave su uključene ako je incidencija za $\geq 5\%$ viša u skupini za liječenje.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj tablici nuspojave karmustina su navedene sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, a poredane prema sve manjoj ozbiljnosti:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u redoslijedu prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Nepoznato	Oportunističke infekcije (uključujući smrtonosne infekcije)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Akutna leukemija, displazija koštane srži – nakon dugoročne primjene
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Mijelosupresija.
	Često	Anemija.

Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Ataksija, omaglica, glavobolja.
	Često	Encefalopatija (terapija visokom dozom i ograničenja doze zbog toksičnosti).
	Nepoznato	Bol u mišićima, status epilepticus, napadaj, grand mal napadaj.
Poremećaji oka	Vrlo često	Očne toksičnosti, naleti crvenila konjunktive i замуćeni vid zbog krvarenja u mrežnici.
Srčani poremećaji	Vrlo često	Hipotenzija, zbog sadržaja alkohola u otapalu (terapija visokom dozom).
	Nepoznato	Tahikardija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Flebitis.
	Rijetko	Vensko-okluzivna bolest (terapija visokom dozom).
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Plućna toksičnost, intersticijska fibroza (uz produljenu terapiju i kumulativnu dozu)* Pneumonitis.
	Rijetko	Intersticijska fibroza (s nižim dozama).
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Emetogeni potencijal. Teška mučnina i povraćanje
	Često	Anoreksija, konstipacija, proljev, stomatitis.
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatotoksičnost, reverzibilna, odgođena do 60 dana nakon primjene (terapija visokom dozom i ograničenja doze zbog toksičnosti) koja se manifestira kao: - bilirubin, reverzibilni porast - alkalna fosfataza, reverzibilni porast - AST, reverzibilni porast
Poremećaji kože i potkožnoga tkiva	Vrlo često	Dermatitis se kod topikalne primjene poboljšava smanjenjem koncentracije sadržanog lijeka, hiperpigmentacija, prolazna kod slučajnog doticaja s kožom.

	Često	Alopecija, navale crvenila (zbog alkoholnog sadržaja otapala; povećano s vremenima primjene <1-2 sata), reakcija na mjestu primjene.
	Nepoznato	Opasnost od ekstravazacije: vezikant
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Bubrežna toksičnost.
Poremećaji reproduktivnoga sustava i dojki	Rijetko	Ginekomastija.
	Nepoznato	Neplodnost, teratogeneza.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Poremećaji elektrolita (hipokalemija, hipomagnezija i hipofosfatemija)

* Prijavljen je povećan rizik od plućnih toksičnosti za žene nakon liječenja režimima kondicioniranja i HPCT-om. Do sada je ovaj povećani rizik opisan za samo liječenje, uključujući režime kondicioniranja bez karmustina (npr. TBI ili busulfan-ciklofosamid) ili s karmustinom (BEAM: karmustin, etopozid, citarabin i melfalan ili CBV: ciklofosamid, karmustin i etopozid).

Opis odabranih nuspojava

Mijelosupresija

Mijelosupresija je vrlo česta i počinje 7. do 14. dana primjene s oporavkom 42. do 56. dana primjene. Mijelosupresija je povezana s dozom i kumulativnom dozom te je često bifazična.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Plućna fibroza (sa smrtnim ishodom), plućna infiltracija

Plućna toksičnost uočena je u do 30 % bolesnika. U slučajevima gdje je plućna toksičnost počela rano (unutar 3 godine od liječenja), pojavili su se plućni infiltrati i/ili plućna fibroza pri čemu su neki slučajevi bili smrtonosni. Bolesnici su bili stari između 22 mjeseca i 72 godine. Čimbenici rizika uključuju pušenje, prisutnost respiratorne bolesti, postojeće radiografske abnormalnosti, naknadno ili istodobno zračenje prsnog koša kao i kombinaciju s drugim djelatnim tvarima koje mogu uzrokovati oštećenje pluća. Incidencija nuspojava je vjerojatno povezana s dozom; kumulativne doze od 1200-1500 mg/m² su povezane s povećanom vjerojatnošću od plućne fibroze. Tijekom terapije treba redovito provoditi testove plućne funkcije (FVC, DLCO). Bolesnici kod kojih je vrijednost tih testova prije početka terapije manja od 70 % očekivanog forsiranog vitalnog kapaciteta ili kapaciteta difuzije ugljikovog monoksida pod posebnim su rizikom.

Kod bolesnika koji su primali karmustin u djetinjstvu ili adolescenciji, opisani su slučajevi jako odgođenih nastupa plućne fibroze (do 17 godina nakon liječenja).

Zapažanja iz dugoročnog praćenja 17 bolesnika koji su preživjeli tumore na mozgu u djetinjstvu pokazalo je da je 8 njih podleglo plućnoj fibrozi. Dva od tih 8 smrtnih slučajeva dogodila su se unutar prve 3 godine liječenja, a 6 od njih dogodilo se 8 do 13 godina nakon liječenja. Medijan dobi bolesnika koji su umrli tijekom liječenja iznosio je 2,5 godine (od 1 do 12 godina), medijan dobi bolesnika koji su dugoročno preživjeli na terapiji iznosio je 10 godina (od 5 do 16 godina). Svi bolesnici mlađi od 5 godina u vrijeme terapije umrli su od plućne fibroze; ni doza karmustina ni dodatna doza vinkristina ili zračenje kralježnice nisu imale nikakav utjecaj na smrtni ishod. Svim preostalima preživjelima koji su bili dostupni za praćenje dijagnosticirana je plućna fibroza. Primjena karmustina u djece i adolescenata < 18 godina kontraindicirana je, vidjeti dio 4.3.

Plućna toksičnost također se manifestira u fazi nakon davanja odobrenja kao pneumonitis i intersticijska bolest pluća. Pneumonitis je zabilježen kod doza $>450 \text{ mg/m}^2$, a intersticijska bolest pluća zabilježena je kod produljene terapije i kumulativne doze $> 1400 \text{ mg/m}^2$.

Emetogeni potencijal

Emetogeni potencijal je visok pri visokim dozama $>250 \text{ mg/m}^2$ te visok do umjeren u dozama $\leq 250 \text{ mg/m}^2$. Mučnina i povraćanje su teški i počinju unutar 2 do 4 sata od primjene te traju 4 do 6 sati.

Bubrežna toksičnost

Bubrežna toksičnost je rijetka, ali se javlja kod kumulativnih doza $< 1000 \text{ mg/m}^2$.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Glavni simptom intoksikacije je mijelosupresija. Pored toga, mogu se javiti sljedeće ozbiljne nuspojave: nekroza jetre, intersticijski pneumonitis, encefalomijelitis. Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, alkilirajući lijekovi, nitrozoureje, ATK oznaka: L01AD01

Mehanizam djelovanja

Karmustin je antineoplastični lijek iz skupine nitrozoureja i nije fazno specifičan s obzirom na stanični ciklus te iskazuje tumorsku citotoksičnost putem višestrukih mehanizama. Kao alkilirajuća tvar, može alkilirati reaktivna mjesta na nukleoproteinima, interferirajući tako sa sintezom DNK i RNK te popravkom RNK. Može stvarati ukrižene veze između lanaca uzvojnice DNK, što sprječava njenu replikaciju i transkripciju. Pored toga, poznato je da karmustin karbamilira ostatke lizina na proteinima uzrokujući ireverzibilnu inaktivaciju enzima uključujući glutation reduktazu. Karbamilacijska aktivnost karmustina općenito se smatra manje značajnom od njegove alkilirajuće aktivnosti u djelovanju na tumor, ali karbamilacija može služiti za inhibiciju popravka DNK.

Farmakodinamički učinci

Antineoplastično i toksično djelovanje karmustina može biti uzrokovano njegovim metabolitima. Karmustin i srodne nitrozoureje nisu stabilne u vodenim otopinama te se spontano raspadaju na reaktivne intermedijere koji mogu alkilirati i karbamilirati. Pretpostavlja se da su alkilirajući intermedijeri odgovorni za antitumorski učinak karmustina. Međutim, mišljenja su podijeljena oko uloge karbamilirajućih intermedijera kao posrednika bioloških učinaka nitrozoureja. S jedne je strane zabilježeno da karbamilirajuća aktivnost pridonosi citotoksičnim svojstvima njihovih ishodišnih molekula inhibicijom enzima koji popravljaju DNK. S druge strane, nagađalo se da karbamilirajuće skupine mogu posredovati neke toksične učinke karmustina.

Karmustin lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru zbog svoje lipofilne prirode.

Pedijatrijska populacija

Carmustine medac ne smije se koristiti u djece i adolescenata zbog visokog rizika od plućne toksičnosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Intravenski primijenjeni karmustin brzo se raspada te se nakon 15 minuta ne može detektirati nikakva intaktna tvar. Zbog dobre topljivosti u lipidima i manjka ionizacije te fiziološkog pH, karmustin vrlo dobro prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Razine radioaktivnosti u cerebrospinalnoj tekućini su barem 50 % više od onih istodobno izmjerenih u plazmi. Kinetika karmustina u ljudi opisana je modelom s dva odjeljka. Nakon intravenske infuzije u trajanju od sat vremena, plazmatske razine karmustina opadaju na bifazni način. Poluvijek α iznosi 1-4 minute, a poluvijek β iznosi 18-69 minuta.

Biotransformacija

Pretpostavlja se da metaboliti karmustina uzrokuju njegovu antineoplastičnu i toksičnu aktivnost.

Eliminacija

Približno 60 do 70 % ukupne doze izlučuje se u urinu tijekom 96 sati, a otprilike 10 % kao izdahnuti CO₂. Razgradnja preostalog lijeka nije poznata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karmustin je embriotoksičan u štakora i kunića te teratogen u štakora kada se daje u dozama koje odgovaraju dozi u ljudi. Karmustin je utjecao na plodnost mužjaka štakora pri dozama višim od doza u ljudi. Karmustin je pri klinički relevantnim razinama doze bio kancerogen u štakora i miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Nema pomoćnih tvari.

Otapalo

etanol, bezvodni.

6.2 Inkompatibilnosti

Intravenska otopina nije stabilna u spremnicima od polivinilklorida. Sva plastika koja dolazi u doticaj s otopinom karmustina za infuziju (npr. set za infuziju itd.) mora biti polietilenska plastika bez PVC-a, inače treba koristiti staklene spremnike.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Otopinu treba primijeniti unutar 3 sata nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka. Otopinu treba zaštititi od svjetlosti sve do kraja primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Bočicu i ampulu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaji spremnika

Prašak

Smeđa staklena bočica od hidrolitičkog stakla tipa I (50 ml) sa svijetlosivim čepom od bromobutilne gume dimenzija 20 mm zatvorena tamnocrvenom aluminijskom kapicom.

Otapalo

Ampula od prozirnog stakla tipa I (5 ml).

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu sa 100 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju i jednu ampulu s 3 ml otapala.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Karmustin prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ne sadrži konzervanse i nije namijenjen za višedoznu bočicu. Rekonstituciju i daljnja razrjeđenja treba provesti pod aseptičkim uvjetima.

Liofilizat ne sadrži nikakve konzervanse te je prikladan samo za jednokratnu primjenu. Liofilizat može izgledati kao fini prašak, međutim rukovanje njime može uzrokovati da izgleda teži i grudičastiji od praškastog liofilizata zbog mehaničke nestabilnosti suho zamrznutog kolačića. Prisutnost masnog filma može biti naznaka otapanja lijeka. Takvi proizvodi nisu prihvatljivi za uporabu zbog rizika od odstupanja temperature na više od 30°C. Ovaj lijek se više ne smije koristiti. Ako niste sigurni je li lijek čuvan na odgovarajuće niskoj temperaturi, pregledajte odmah svaku bočicu u kutiji. Da biste to provjerili, držite bočice prema izvoru jasne svjetlosti.

Rekonstitucija i razrjeđivanje praška za koncentrat za otopinu za infuziju

Otopite karmustin u bočici (100 mg praška) s 3 ml priloženog sterilnog, na hladnom čuvanog otapala etanola u primarnom pakiranju (smeđa staklena bočica). Karmustin se mora otopiti do kraja u etanolu prije dodavanja sterilne vode za injekcije.

Potom na aseptički način dodajte 27 ml sterilne vode za injekciju u alkoholnu otopinu. Trideset ml koncentrirane otopine treba temeljito promiješati. Rekonstitucija provedena prema ovoj uputi rezultira bistrom, bezbojnom do svijetložutom koncentriranom otopinom.

Dobivenih 30 ml koncentrirane otopine treba odmah razrijediti dodavanjem 30 ml koncentrirane otopine ili u 500 ml 5 %-tne glukoze ili u 500 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml) u staklenim spremnicima. Dobivenih 530 ml razrijeđene otopine (tj. otopine spremne za uporabu) treba miješati barem 10 sekundi prije primjene. Otopinu spremnu za uporabu treba primjenjivati tijekom 1 do 2 sata, a primjenu treba dovršiti unutar 3 sata od rekonstitucije lijeka.

Infuziju treba dati kroz polietilenski set za infuziju koji ne sadrži PVC.

Tijekom primjene lijeka, spremnik mora biti od prikladnog staklenog materijala. Nadalje, otopinu spremnu za uporabu treba zaštititi od svjetlosti (npr. zamatanjem aluminijskom folijom spremnika otopine spremne za infuziju) i po mogućnosti čuvati na temperaturama ispod 20°C do 22°C jer se karmustin raspada brže pri višim temperaturama.

Infuzija lijeka Carmustine medac trajanja kraćeg od jednog sata može uzrokovati intenzivnu bol i žarenje na mjestu primjene infuzije (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je pridržavati se smjernica za sigurno rukovanje i zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka
tel.: +49 4103 8006-0
fax: +49 4103 8006-100
e-mail: contact@medac.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1278/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. srpnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 05 svibnja 2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Carmustine medac 100 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju
karmustin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg karmustina.
Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja jedan ml otopine sadrži 3,3 mg karmustina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Etanol. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica sa 100 mg praška
1 ampula s 3 ml otapala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: oprezno rukovati. Izbjegavajte doticaj koncentrata za otopinu za infuziju s kožom. Može uzrokovati urođene mane.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja: Za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka pogledajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Bočicu i ampulu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Potrebno je pridržavati se smjernica za sigurno zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/18/1278/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BOČICA S PRAŠKOM****1. NAZIV LIJEKA**

Carmustine medac 100 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

karmustin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg karmustina.
Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja jedan mL otopine sadrži 3,3 mg karmustina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
100 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: oprezno rukovati. Izbjegavajte doticaj koncentrata za otopinu za infuziju s kožom.
Može uzrokovati urođene mane.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Potrebno je pridržavati se smjernica za sigurno zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/18/1278/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

AMPULA S OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Carmustine medac
bezvodni etanol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo u svrhu otapanja

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Carmustine medac 100 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju karmustin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Carmustine medac i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati Carmustin medac
3. Kako primjenjivati Carmustine medac
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Carmustine medac
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Carmustine medac i za što se koristi

Carmustine medac je lijek koji sadrži karmustin. Karmustin pripada skupini lijekova protiv raka zvanih nitrozoureje, a koje djeluju tako što usporavaju rasta stanica raka.

Karmustin je indiciran u odraslih kod sljedećih zloćudnih novotvorina kao lijek koji se primjenjuje sam ili u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima i/ili drugim terapijskim mjerama (radioterapija, kirurški zahvat):

- Tumori na mozgu (glioblastom, gliomi moždanog debla, meduloblastom, astroцитom i ependimom), metastaze u mozgu
- Sekundarna terapija kod ne-Hodgkinova limfoma i Hodgkinove bolesti
- Tumori gastrointestinalnog trakta ili probavnog trakta
- Maligni melanom (rak kože)
- Kao kondicioniranje prije autologne transplantacije hematopoetskih progenitornih stanica (engl. *haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) kod malignih hematoloških bolesti (Hodgkinova bolest / ne-Hodgkinov limfom).

2. Što morate znati prije nego što počnete primati Carmustine medac

Nemojte primjenjivati Carmustine medac:

- ako ste alergični na karmustin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako patite od supresije (potisnutog) stvaranja krvnih stanica u koštanoj srži i broj vaših trombocita, bijelih krvnih stanica (leukocita) ili crvenih krvnih stanica (eritrocita) je stoga smanjen bilo kao rezultat kemoterapije ili zbog drugih uzroka.
- ako imate poremećaj bubrežne funkcije koji je višeg stupnja.
- primjena u djece i adolescenata
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Carmustine medac.

Glavna je nuspojava ovog lijeka odgođena supresija koštane srži što se može očitovati kao umor,

krvarenje iz kože i sluznica kao i infekcije i vrućica zbog promjena u krvi. Stoga će vam liječnik pratiti krvnu sliku barem 6 tjedana nakon primanja doze. Pri preporučenom doziranju, ciklusi lijeka Carmustine medac ne bi se smjeli davati češće od svakih 6 tjedana. Doza se potvrđuje krvnom slikom.

Prije liječenja napraviti će se testovi funkcije vaše jetre, pluća i bubrega te će se ona redovito pratiti tijekom liječenja.

S obzirom na to da Carmustine medac može uzrokovati oštećenje pluća, prije početka liječenja će se obaviti rendgensko snimanje prsnog koša i ispitivanje funkcije pluća (pogledajte također dio „Moguće nuspojave”).

Liječenje visokim dozama lijeka Carmustine medac (do 600 mg/m²) provodi se samo u kombinaciji s naknadnom transplantacijom matičnih stanica. Takva veća doza može povećati učestalost ili težinu plućnih, bubrežnih, jetrenih, srčanih i gastrointestinalnih toksičnosti, kao i infekcija i poremećaja u ravnoteži elektrolita (niska razina kalija, magnezija, fosfata u krvi).

Bol u trbuhu (neutropenijski enterokolitis) može se pojaviti kao nuspojava povezana s terapijom nakon liječenja kemoterapijskim lijekovima.

Vaš liječnik razgovarat će s vama o mogućnosti oštećenja pluća i alergijskih reakcija te njihovih simptoma. Ako se takvi simptomi pojave, morate se odmah obratiti svom liječniku (pogledajte dio 4).

Djeca i adolescenti

Carmustine medac se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Carmustine medac

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se dobivaju bez recepta:

- fenitoin, koji se koristi kod epilepsije
- deksametazon, koji se koristi kao protuupalni i imunosupresivni lijek
- cimetidin, koji se koristi za probleme sa želucem poput loše probave
- digoksin, koji se koristi ako imate poremećen srčani ritam
- melfalan, lijek protiv raka

Carmustine medac s alkoholom

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinke drugih lijekova.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Trudnoća i plodnost

Carmustine medac ne smije se koristiti tijekom trudnoće jer može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Stoga se ovaj lijek inače ne smije primjenjivati u trudnica. Ako se koristi tijekom trudnoće, bolesnica mora biti svjesna potencijalnog rizika za nerođeno dijete. Ženama reproduktivne dobi savjetuje se da koriste učinkovitu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću dok se liječe ovim lijekom i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja.

Muški bolesnici trebaju upotrebljavati odgovarajuće mjere kontracepcije dok traje liječenje lijekom Carmustine medac i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja da bi spriječili da njihove partnerice zatrudne.

Dojenje

Ne smijete dojit dok uzimate ovaj lijek te do 7 dana nakon liječenja. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima

Carmustine medac ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima morate konzultirati svog liječnika jer količina alkohola u ovom lijeku može djelovati na vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Carmustine medac sadrži etanol (alkohol)

Ovaj lijek sadrži 2,4 g alkohola (etanola) po bočici, što je ekvivalentno 25,92 g po maksimalnoj dozi (10 vol %). Količina u maksimalnoj dozi (600 mg/m² u bolesnika težine 70 kg) ovog lijeka ekvivalentna je 648 ml piva ili 259 ml vina.

Količina alkohola u ovom lijeku može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. To je zato što može utjecati na Vašu prosudbu i na to koliko brzo reagirate.

Ako imate epilepsiju ili probleme s jetrom, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinke drugih lijekova. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako uzimate druge lijekove.

Ako ste trudni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste ovisni o alkoholu, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako primjenjivati Carmustine medac

Carmustine medac uvijek će Vam primjenjivati zdravstveni radnik iskusan u primjeni lijekova protiv raka.

Odrasli

Doziranje se temelji na vašem zdravstvenom stanju, veličini tijela i reakciji na terapiju. Obično se daje svakih 6 tjedana. Preporučena doza lijeka Carmustine medac kada se primjenjuje sam kod prethodno neliječenih bolesnika je 150 do 200 mg/m² intravenski svakih 6 tjedana. Može se dati kao jedna doza ili podijeljena doza u dnevnim infuzijama poput 75 do 100 mg/m² na dva uzastopna dana. Doziranje će također ovisiti o tome daje li se Carmustine medac s drugim lijekovima protiv raka.

Doze će se prilagoditi prema vašoj reakciji na liječenje.

Preporučena doza lijeka Carmustine medac koja se daje u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima prije transplantacije hematopoetskih progenitornih stanica iznosi 300 – 600 mg/m² intravenski.

Vaša krvna slika često će se pratiti kako bi se izbjegla toksičnost za Vašu koštanu srž te po potrebi prilagodila doza.

Put primjene

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, lijek Carmustine medac daje se u venu (intravenski) infuzijom (kap po kap) tijekom razdoblja od sat ili dva, zaštićen od svjetlosti. Trajanje infuzije ne smije biti kraće od sat vremena, inače može doći do opekline i boli na mjestu primjene. Mjesto primjene infuzije pratit će se tijekom primjene.

Trajanje liječenja određuje liječnik i može se razlikovati od bolesnika do bolesnika.

Ako primijenite više lijeka Carmustine medac nego što ste trebali

S obzirom na to da će vam liječnik ili sestra davati ovaj lijek, nije vjerojatno da ćete primiti pogrešnu dozu. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bojazni oko količine lijeka koju primete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti u svakoga.

Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom ako primijetite bilo što od sljedećeg:

bilo koje iznenadno piskanje, otežano disanje, oticanje očnih kapaka, lica ili usana, osip ili svrbež (posebice onaj koji zahvaća cijelo tijelo) te osjećaj da ćete se onesvijestiti. To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije.

Carmustine medac može uzrokovati sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Odgođena mijelosupresija (pad broja krvnih stanica u koštanoj srži) koja može povećati mogućnost infekcija ako se broj bijelih krvnih stanica smanji;
- Ataksija (manjak voljne koordinacije pokreta mišića);
- Omaglica;
- Glavobolja;
- Prolazno crvenilo očiju, zamućeni vid zbog krvarenja u mrežnicu;
- Hipotenzija (pad krvnog tlaka);
- Flebitis (upala vena) povezana s boli, oticanjem, crvenilom, osjetljivošću (na dodir);
- Respiratorni poremećaji (poremećaji povezani s plućima) s poteškoćama pri disanju;
Ovaj lijek može uzrokovati teško (potencijalno smrtonosno) oštećenje pluća. Oštećenje pluća može se dogoditi godinama nakon liječenja. Odmah recite svom liječniku ako iskusite bilo koji od sljedećih simptoma: nedostatak zraka, ustrajni kašalj, bol u prsima, ustrajna slabost/umor.
- Teška mučnina i povraćanje;
- Kada se koristi na koži, javlja se upala kože (dermatitis);
- Slučajni doticaj s kožom može uzrokovati prolaznu hiperpigmentaciju (tamnjenje područja kože ili noktiju).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Akutne leukemije i displazije koštane srži (abnormalan razvoj koštane srži). Simptomi mogu uključivati krvarenje iz desni, bol u kostima, vrućicu, česte infekcije, česta ili teška krvarenja iz nosa, krvčice uzrokovane otečenim limfnim čvorovima u vratu i oko vrata, u pazusima, trbuhu ili preponama, blijedu kožu, otežano disanje, slabost, umor ili opće smanjenje energije;
- Anemija (pad u broju crvenih krvnih stanica);
- Encefalopatija (poremećaj mozga). Simptomi mogu uključivati slabost mišićima jednog područja, manjkavo odlučivanje ili koncentraciju, nenamjerno trzanje, drhtavicu, poteškoće u govorenju ili gutanju, napadaje;
- Gubitak teka;
- Zatvor;
- Proljev;
- Upala usta i usana;
- Reverzibilna jetrena toksičnost kod terapije visokom dozom. To može rezultirati povišenim jetrenim enzimima i bilirubinom (vidljivo na krvnoj slici);
- Alopecija (gubitak kose);
- Navala crvenila u koži;
- Reakcije na mjestu infuzije

Rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1 000 osoba)

- Venookluzivna bolest (progresivno začepljenje vena) pri čemu su začepljene vrlo male (mikroskopske) vene u jetri. Simptomi mogu uključiti sljedeće: Nakupljanje tekućine u trbuhu,

- povećanje slezene, teško krvarenje jednjaka, žutilo kože i bjeloočnica;
- Problemi s disanjem uzrokovani intersticijskom fibrozom (kod nižih doza);
- Problemi s bubrezima;
- Ginekomastija (rast dojki kod muškaraca)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

- Bol u mišićima;
- Napadaji, uključujući status epilepticus;
- Oštećenje tkiva zbog curenja lijeka u području davanja lijeka;
- Bilo koji znak infekcije;
- Neplodnost;
- Dokazano je da karmustin negativno utječe na razvoj nerođenih beba
- Poremećaji elektrolita (i poremećaji u ravnoteži elektrolita (niska razina kalija, magnezija, fosfata u krvi)).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete također prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Carmustine medac

Ovaj lijek će čuvati vaš liječnik ili zdravstveni radnik.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i ampule i kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C do 8°C).

Bočicu i ampulu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Nakon rekonstitucije lijek Carmustine medac stabilan je tijekom 3 sata kada je pohranjen u staklenom spremniku te zaštićen od svjetlosti.

Otopinu treba primijeniti u roku od 3 sata nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka. Otopinu treba zaštititi od svjetlosti sve do kraja primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Carmustine medac sadrži

- Djelatna tvar je karmustin.
Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg karmustina.
Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja jedan ml otopine sadrži 3,3 mg karmustina.
- Pomoćne tvari:
- Prašak: Nema pomoćnih tvari.
- Otapalo: etanol, bezvodni.

Kako Carmustine medac izgleda i sadržaj pakiranja

Carmustine medac je prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak je gotovo bijeli do svijetlo žuti prah koji dolazi u smeđoj staklenoj bočici.

Otapalo je bezbojna prozirna tekućina koja dolazi u ampuli od prozirnog stakla.

Jedno pakiranje lijeka Carmustine medac sadrži jednu staklenu bočicu sa 100 mg praška i jednu staklenu ampulu s 3 ml otapala.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Njemačka

tel.: +49 4103 8006-0

fax: +49 4103 8006-100

e-mail: contact@medac.de

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Ove informacije sadrže kratki opis pripreme i rukovanja, inkompatibilnosti, doziranja i predoziranja lijeka, mjera praćenja te laboratorijskih pretraga koje se temelje na postojećem sažetku opisa svojstava lijeka.

Carmustine medac prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ne sadrži konzervans i ne služi kao višedozna bočica. Rekonstituciju i daljnja razrjeđenja treba provesti u aseptičkim uvjetima.

Sljedeći preporučene uvjete čuvanja moguće je izbjeći bilo kakvu razgradnju lijeka u neotvorenoj bočici sve do datuma isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

Liofilizat ne sadrži nikakve konzervanse te je prikladan samo za jednokratnu primjenu. Liofilizat može izgledati kao fini prašak, međutim rukovanje njime može uzrokovati da izgleda teži i grudičastiji od praškastog liofilizata zbog mehaničke nestabilnosti suho zamrznutog kolačića. Prisutnost masnog filma može biti naznaka otapanja lijeka. Takvi proizvodi nisu prihvatljivi za uporabu zbog rizika od odstupanja temperature na više od 30°C. Ovaj lijek se više ne smije koristiti. Ako niste sigurni je li lijek čuvan na odgovarajuće niskoj temperaturi, pregledajte odmah svaku bočicu u kutiji. Da biste to provjerili, držite bočice prema izvoru jasne svjetlosti.

Rekonstitucija i razrjeđivanje praška za koncentrat za otopinu za infuziju

Otopite 100 mg praška karmustina za koncentrat za otopinu za infuziju s 3 ml priloženog sterilnog, na hladnom čuvanog otapala etanola u primarnom pakiranju (smeđa staklena bočica). Karmustin se mora otopiti do kraja u etanolu prije dodavanja sterilne vode za injekcije. Potom na aseptički način dodajte 27 ml sterilne vode za injekciju u alkoholnu otopinu. Dobivenih 30 ml koncentrirane otopine treba temeljito promiješati. Rekonstitucija provedena prema ovoj uputi, rezultira bistrom, bezbojnom do svijetložutom koncentriranom otopinom.

Dobivenih 30 ml koncentrirane otopine treba odmah razrijediti dodavanjem 30 ml koncentrirane otopine ili u 500 ml 5 % otopine glukoze za injekciju jačine (50 mg/ml) ili 500 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml) u staklenim spremnicima. Dobivenih 530 ml razrijeđene

otopine (tj. otopine spremne za uporabu) treba miješati barem 10 sekundi prije primjene.

pH i osmolarnost otopina spremnih za infuziju

pH 4,0 do 5,0 i 385-397 mOsm/l (ako je razrijeđeno u 5 %-tnoj otopini glukoze za injekciju [50 mg/ml]) i

pH 4,0 do 6,8 i 370-378 mOsm/l (ako je razrijeđeno u 0,9 %-tnoj otopini natrijeva klorida za injekciju [9 mg/ml]).

Način primjene

Rekonstituirana i razrijeđena otopina (tj. otopina spremna za uporabu) mora se dati intravenski i treba je primijeniti putem intravenskog dripa tijekom razdoblja od jednog do dva sata, a primjenu treba dovršiti unutar 3 sata od rekonstitucije/razrijeđenja lijeka. Infuziju treba dati kroz polietilenski set za infuziju koji ne sadrži PVC.

Tijekom primjene lijeka, spremnik mora biti od prikladnog staklenog materijala. Nadalje, otopine spremne za uporabu treba zaštititi od svjetlosti (npr. zamatanjem aluminijskom folijom spremnika otopine spremne za infuziju) i po mogućnosti čuvati na temperaturama ispod 20 do 22°C jer se karmustin raspada brže pri višim temperaturama.

Infuziju treba dati kroz polietilenski set za infuziju koji ne sadrži PVC.

Infuzija lijeka Carmustine medac tijekom kraćih razdoblja može uzrokovati intenzivnu bol i žarenje na mjestu infuzije. Mjesto davanja infuzije treba nadzirati tijekom primjene.

Potrebno je pridržavati se smjernica za sigurno rukovanje i zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova.

Doziranje i laboratorijske pretrage

Početne doze

Preporučena doza lijeka Carmustine medac kao monoterapije kod prethodno neliječenih bolesnika je 150 do 200 mg/m² intravenski svakih 6 tjedana. Može se dati kao jedna doza ili podijeljena doza u dnevnim infuzijama poput 75 do 100 mg/m² na dva uzastopna dana.

Kad se Carmustine medac koristi u kombinaciji s drugim mijelosupresivnim lijekovima ili u bolesnika sa smanjenom rezervom koštane srži, doze treba prilagoditi u skladu s hematološkim profilom bolesnika kako je prikazano u nastavku.

Praćenje i naknadne doze

Ponovljeni ciklus lijeka Carmustine medac ne treba davati sve dok se cirkulirajuće krvne komponente ne povrate na prihvatljive razine (trombociti iznad 100 000/mm³, leukociti iznad 4000/mm³), a to se obično događa unutar 6 tjedana. Krvnu sliku treba često nadzirati, a ponovljene cikluse lijeka ne treba davati prije 6 tjedana zbog odgođene hematološke toksičnosti.

Doze nakon početne treba prilagoditi u skladu s hematološkom reakcijom bolesnika na prethodnu dozu u monoterapiji kao i u kombiniranoj terapiji s drugim mijelosupresivnim lijekovima. Sljedeći raspored predlaže se da kao vodič kod prilagodbe doze:

<i>Najniža vrijednost nakon prethodne doze</i>		<i>Postotak prethodne doze koji treba dati</i>
<i>Leukociti/mm³</i>	<i>Trombociti/mm³</i>	
>4000	>100 000	100%
3000 – 3999	75 000 – 99 999	100%
2000 – 2999	25 000 – 74 999	70%
<2000	<25 000	50%

U slučajevima gdje najniža vrijednost nakon početne doze nije u istom redu kao za leukocite i trombocite (npr. leukociti > 4000 te trombociti < 25 000) potrebno je koristiti onaj postotak prethodne doze koji je niži (npr. trombociti < 25 000 potrebno je dati najviše 50 % prethodne doze).

Nema ograničenja za trajanje razdoblja primjene terapije karmustinom. U slučaju da tumor ostane neizlječiv te kod pojave ozbiljnih ili nepodnošljivih nuspojava, potrebno je prekinuti terapiju karmustinom.

Kondicioniranje prije HPCT-a

Karmustin se daje u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima u bolesnika s malignim hematološkim bolestima prije HPCT-a u dozi od 300 – 600 mg/m² intravenski.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Karmustin se ne smije koristiti u djece mlađe od 18 godina zbog sigurnosnih bojazni.

Starije osobe

Općenito, potreban je oprez kod odabira doza za starije bolesnike, a obično se počinje s najnižom vrijednošću raspona doziranja s obzirom na veću učestalost smanjene jetrene, bubrežne ili srčane funkcije te je potrebno uzeti u obzir istodobnu bolest ili terapiju drugim lijekovima. S obzirom na veću vjerojatnost toga da će stariji bolesnici imati smanjenu bubrežnu funkciju, potreban je oprez kod odabira doza, Brzinu glomerularne filtracije treba nadzirati te dozu shodno tome smanjivati.

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega dozu lijeka Carmustine medac treba smanjiti ako je smanjena brzina glomerularne filtracije.

Kompatibilnost/inkompatibilnost sa spremnicima

Intravenska otopina nije stabilna u spremnicima od polivinilkorida. Sva plastika koja dolazi u doticaj s otopinom karmustina za infuziju (npr. set za infuziju itd.) mora biti polietilenska plastika bez PVC-a, inače treba koristiti staklene spremnike.