

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carmustine medac 100 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di carmustina.

Dopo la ricostituzione e diluizione (vedere paragrafo 6.6), 1 ml di soluzione contiene 3,3 mg di carmustina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni fiala di solvente contiene 3 ml di etanolo anidro (che corrisponde a 2,37 g).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere: liofilizzato o polvere di colore da quasi bianco a giallo chiaro.

Solvente: liquido trasparente incolore.

Il pH e l'osmolarità delle soluzioni per infusione pronte all'uso sono:

pH da 4,0 a 5,0 e 385-397mOsm/l (se diluite in soluzione di glucosio per infusione 50 mg/ml [5 %]) e
pH da 4,0 a 6,8 e 370-378mOsm/l (se diluite in soluzione di cloruro di sodio per iniezione 9 mg/ml [0,9 %]).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carmustina è indicata negli adulti nei seguenti neoplasmi maligni come agente singolo o in associazione ad altri agenti antineoplastici e/o altre misure terapeutiche (radioterapia, chirurgia):

- tumori cerebrali (glioblastoma, gliomi del tronco cerebrale, medulloblastoma, astrocitoma ed ependimoma), tumori cerebrali metastatici;
- terapia secondaria nei linfomi non Hodgkin e malattia di Hodgkin;
- Tumori del tratto gastrointestinale,
- Melanoma maligno in combinazione con altri medicinali antineoplastici
- come trattamento di condizionamento precedente a trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche autologhe (HPTC) in patologie ematologiche maligne (malattia di Hodgkin / linfoma non Hodgkin).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Carmustine medac deve essere somministrato solo da specialisti con esperienza nel campo della chemioterapia e sotto appropriata supervisione medica.

Posologia

Dosi iniziali

La dose consigliata di Carmustine medac come unico agente in pazienti mai trattati in precedenza è di 150-200 mg/m² per via endovenosa ogni sei settimane. Tale dose deve essere assunta in un'unica somministrazione o suddivisa in infusioni giornaliere di 75-100 mg/m² in due giorni consecutivi.

Quando Carmustine medac è utilizzato in associazione con altri medicinali mielosoppressivi o in pazienti con deplezione della riserva midollare, le dosi devono essere adeguate al profilo ematologico del paziente come mostrato di seguito.

Monitoraggio e dosi successive

Non si deve somministrare un nuovo ciclo di Carmustine medac fino a quando gli elementi del sangue circolante non siano tornati a livelli accettabili (piastrine al di sopra di 100.000/mm³, leucociti al di sopra di 4.000/mm³), il che di solito avviene nell'arco di sei settimane. I valori ematici devono essere monitorati frequentemente e non devono essere somministrati cicli ripetuti prima di sei settimane a causa della tossicità ematologica tardiva.

Le dosi successive a quella iniziale devono essere adeguate in base alla risposta ematologica del paziente alla dose precedente, sia in monoterapia sia in terapia di associazione con altri medicinali mielosoppressivi. La tabella in basso è riportata come guida per l'aggiustamento posologico.

Tabella 1

<i>Nadir dopo la dose precedente</i>		<i>Percentuale della dose precedente da somministrare</i>
<i>Leucociti/mm³</i>	<i>Piastrine/mm³</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%

Nei casi in cui il nadir dopo la dose iniziale non rientri nella stessa riga per leucociti e piastrine (ad es. leucociti >4.000 e piastrine <25.000), deve essere usato il valore con la percentuale più bassa della dose precedente (ad es. con piastrine <25.000 deve essere somministrato al massimo il 50 % della dose precedente).

Non ci sono limiti per il periodo di applicazione della terapia con carmustina. Nel caso in cui il tumore rimanga incurabile o compaiano reazioni avverse gravi o intollerabili, la terapia con carmustina deve essere interrotta.

Trattamento di condizionamento precedente a HPCT

La carmustina viene somministrata per via endovenosa in combinazione con altri agenti chemioterapici in pazienti con patologie ematologiche maligne precedentemente a HPCT a un dosaggio di 300 – 600 mg/m².

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Carmustina è controindicata nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

In generale, la scelta della dose per un paziente anziano deve essere prudente, solitamente partendo dal basso dell'intervallo, considerata la maggiore frequenza nella diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e prendendo in considerazione eventuali malattie concomitanti o terapie con altri medicinali. Poiché nei pazienti anziani è maggiore la probabilità di una funzionalità renale ridotta,

occorre fare attenzione nella scelta della dose e monitorare la velocità di filtrazione glomerulare, abbassando la dose di conseguenza.

Compromissione renale

Per pazienti con danno renale, la dose di Carmustine medac deve essere diminuita se vi è una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare.

Modo di somministrazione

Carmustine medac è per uso endovenoso dopo ricostituzione e ulteriore diluizione.

Nella ricostituzione della polvere con il solvente fornito deve essere preparata una soluzione madre aggiungendo altri 27 ml di acqua per iniezione. Con la ricostituzione e la diluizione, secondo le istruzioni fornite, si ottiene una soluzione madre trasparente, da incolore a giallo chiaro, che deve essere ulteriormente diluita con 500 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per iniezione o di soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) per iniezione.

La soluzione ottenuta pronta per l'infusione deve quindi essere somministrata immediatamente tramite flebo per via endovenosa per un periodo di una o due ore al riparo dalla luce. L'infusione deve avere una durata non inferiore a un'ora altrimenti provoca bruciore e dolore nell'area di iniezione. Il sito di iniezione deve essere monitorato durante la somministrazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altre nitrosuree o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave depressione midollare.
- Grave danno renale (in stadio terminale).
- Bambini e adolescenti
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È stata riferita tossicità polmonare caratterizzata da infiltrati polmonari e/o fibrosi con una frequenza fino al 30 %, che può verificarsi nei tre anni successivi alla terapia e sembra essere dose-correlata con dosi cumulative di 1.200-1.500 mg/m² in quanto associata ad aumentata probabilità di fibrosi polmonare. Tra i fattori di rischio rientrano il fumo, la presenza di un'affezione respiratoria, anomalie radiografiche preesistenti, irradiazione toracica sequenziale o concomitante e associazione con altri agenti che causano danno polmonare. Durante il trattamento devono essere eseguiti studi di funzionalità polmonare al basale e radiografie al torace, oltre a frequenti test di funzionalità polmonare. I pazienti con un basale inferiore al 70 % della capacità vitale forzata (FVC) o alla capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) previste sono particolarmente a rischio.

È stato riferito un aumento del rischio di tossicità polmonare durante il trattamento in regime di condizionamento e HTCP per le donne. Finora tale aumento del rischio è descritto per il trattamento in sé, comprendente regimi di condizionamento senza carmustina (ad es. TBI o Busulfan seguito da ciclofosfamide) o con carmustina (BEAM: carmustina, etoposide, citarabina e Melfalan o CBV: ciclofosfamide, carmustina e etoposide).

È stato dimostrato che una terapia ad alto dosaggio con carmustina (in particolare a 600 mg/m²) precedente a trapianto di cellule staminali ematopoietiche aumenta il rischio e la gravità di incidenza di possibili tossicità polmonari; di conseguenza l'uso di carmustina deve essere pertanto soppesato in relazione ai rischi.

In caso di terapia ad alto dosaggio con carmustina, il rischio e la gravità di possibili infezioni, tossicità

a livello cardiaco, epatico, gastrointestinale e renale, malattie del sistema nervoso e anomalie elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesemia e ipofosfatemia) aumenta.

I pazienti con comorbidità e stato della malattia in peggioramento rischiano maggiormente di sviluppare reazioni avverse. Ciò deve essere tenuto in considerazione specialmente nei pazienti più anziani.

Occorre inoltre controllare la funzionalità epatica e renale prima del trattamento e monitorarla regolarmente durante la terapia (vedere paragrafo 4.8).

Può insorgere inoltre enterocolite neutropenica quale reazione avversa legata alla terapia in seguito a un trattamento con agenti chemioterapici.

Carmustina è cancerogena nei ratti e nei topi a dosi inferiori alla dose umana raccomandata in base alla superficie corporea (vedere paragrafo 5.3).

La tossicità midollare è una reazione avversa tossica comune e grave di carmustina. È necessario eseguire frequenti esami emocromocitometrici completi per almeno sei settimane dopo una dose. In caso di diminuzione del numero di piastrine circolanti, di leucociti o di eritrociti a seguito di precedenti chemioterapie o per altre cause, la dose deve essere adeguata (vedere a tal proposito la tabella 1, paragrafo 4.2). La funzionalità epatica, renale e polmonare deve essere controllata e monitorata regolarmente durante la terapia (vedere paragrafo 4.8). Dosi ripetute di Carmustine medac non devono essere somministrate con frequenza più ravvicinata di sei settimane. La tossicità midollare di carmustina è cumulativa; pertanto si deve considerare un adeguamento della dose sulla base delle conte ematiche al nadir delle dosi precedenti (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione diretta di carmustina nell'arteria carotide è considerata sperimentale ed è stata associata a tossicità oculare.

Un dosaggio di 600 mg/mg² di questo medicinale somministrato a un adulto di 70 kg comporterebbe un'esposizione a 370 mg/kg di etanolo con conseguente aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 61,7 mg/100 ml. A confronto, un adulto che beve un bicchiere di vino o 500 ml di birra svilupperà con tutta probabilità un tasso alcolemico (BAT) pari a 50 mg/100 ml. Pertanto la co-somministrazione con medicinali contenenti ad esempio glicole propilenico o etanolo può causare un accumulo di etanolo e produrre effetti avversi. Poiché questo medicinale viene somministrato lentamente nell'arco di 6 ore, gli effetti dell'alcol potrebbero ridursi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Fenitoina e desametasone

In associazione a medicinali chemioterapici deve essere prevista una ridotta attività dei medicinali antiepilettici.

Cimetidina

L'uso concomitante di cimetidina provoca un effetto tossico aumentato, ritardato, grave e sospetto di carmustina (dovuto all'inibizione del metabolismo di carmustina).

Digossina

L'uso concomitante con digossina porta a un effetto ridotto, ritardato, moderato, sospetto di digossina (a causa del ridotto assorbimento della digossina).

Melfalan

L'uso concomitante con melfalan comporta un aumento del rischio di tossicità polmonare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione per gli uomini e le donne

Le donne devono usare un metodo contraccettivo efficace per evitare gravidanze durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo.

Ai pazienti di sesso maschile occorre suggerire l'uso di adeguate misure contraccettive durante il trattamento con carmustina e per almeno sei mesi dopo.

Gravidanza

Carmustina non deve essere di norma somministrata a pazienti in stato di gravidanza. Non è stato stabilito se l'uso durante la gravidanza sia sicuro. Pertanto i benefici devono essere attentamente soppesati rispetto al rischio di tossicità. Carmustina è embriotossica nei ratti e nei conigli e teratogena nei ratti quando somministrata in dosi equivalenti alla dose umana (vedere paragrafo 5.3). Se Carmustine medac è utilizzato in gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza mentre lo assume, quest'ultima deve essere informata riguardo al potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se carmustina/i metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Carmustine medac è controindicato durante l'allattamento e fino a sette giorni dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Carmustina può compromettere la fertilità maschile. Informare i pazienti di sesso maschile del potenziale rischio di infertilità e consigliare loro di ottenere una consulenza in materia di pianificazione familiare/della fertilità prima della terapia con carmustina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Carmustine medac non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, va considerata la possibilità che la quantità di alcol presente in questi prodotti farmaceutici possa compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La tabella mostra le reazioni avverse che sono state riferite durante il trattamento con questo medicinale, ma che potrebbero non avere necessariamente una relazione causale con lo stesso. Poiché gli studi clinici sono condotti in condizioni molto specifiche, i tassi di incidenza delle reazioni avverse osservate potrebbero non corrispondere ai tassi registrati nella prassi clinica. Le reazioni avverse sono generalmente incluse nella monografia del prodotto o negli studi cardine se sono state segnalate da più dell'1 % dei pazienti e/o se sono risultate di importanza clinica. Quando sono disponibili studi controllati con placebo, le reazioni avverse sono incluse se l'incidenza è ≥ 5 % nel gruppo di trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 di seguito sono riportate le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Molto raro ($\geq 1/100\,000$, $< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non nota	Infezioni opportunistiche (anche fatali)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Leucemia acuta, displasia del midollo osseo (dopo un uso prolungato)
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Molto comune	Mielosoppressione
	Comune	Anemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Atassia, capogiro, cefalea
	Comune	Encefalopatia (terapia ad alto dosaggio e dose-limitante)
	Non nota	Dolore muscolare, stato epilettico, crisi convulsiva, crisi convulsiva da grande male
Patologie dell'occhio	Molto comune	Tossicità oculare, arrossamento congiuntivale transitorio e visione annebbiata dovuta a emorragie della retina
Patologie cardiache	Molto comune	Ipotensione, causata dall'alcol contenuto nel solvente (terapia ad alto dosaggio)
	Non nota	Tachicardia
Patologie vascolari	Molto comune	Flebite
	Raro	Malattia veno-occlusiva (terapia ad alto dosaggio)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tossicità polmonare, fibrosi interstiziale (con terapia prolungata e dose cumulativa)* Polmonite
	Raro	Fibrosi interstiziale (con dosi inferiori)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Potenziale emetogeno Nausea e vomito (gravi)
	Comune	Anoressia, stipsi, diarrea, stomatite
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, reversibile, ritardata fino a 60 giorni dopo la somministrazione (in terapia ad alto dosaggio e dose-limitante), manifestata da: <ul style="list-style-type: none"> - bilirubina, aumento reversibile - fosfatasi alcalina, aumento reversibile - SGOT, aumento reversibile
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	La dermatite con uso topico migliora con una concentrazione ridotta del composto; iperpigmentazione, transitoria, con contatto accidentale con la cute
	Comune	Alopecia, rossore (a causa del contenuto di alcol nel solvente; maggiore con intervalli di somministrazione <1-2 h), reazione nel sito d'iniezione.
	Non nota	Pericolo di stravasamento: vescicante
Patologie renali e urinarie	Raro	Tossicità renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Ginecomastia
	Non nota	Infertilità, teratogenesi
Patologie metaboliche e della nutrizione	Non nota	Anomalie elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesemia e ipofosfatemia)

*È stato riferito un aumento del rischio di tossicità polmonare durante il trattamento in regime di condizionamento e HTCP per le donne. Finora tale aumento del rischio è descritto per il trattamento in sé, comprendente regimi di condizionamento senza carmustina (ad es. TBI o Busulfan seguito da ciclofosfamide) o con carmustina (BEAM: carmustina, etoposide, citarabina e Melfalan o CBV: ciclofosfamide, carmustina e etoposide).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Mielosoppressione

La mielosoppressione è molto comune e inizia 7-14 giorni dopo la somministrazione con recupero 42-56

giorni dopo la somministrazione. La mielosoppressione è correlata alla dose e alla dose cumulativa e spesso bifasica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Fibrosi polmonare (con esito fatale), infiltrazione polmonare

La tossicità polmonare è stata osservata in una quota di pazienti fino al 30 %. Nei casi in cui la tossicità polmonare è iniziata precocemente (nei tre anni successivi al trattamento), sono stati riscontrati casi di infiltrati polmonari e/o fibrosi polmonare, alcuni dei quali fatali. I pazienti erano di età compresa tra i 22 mesi e i 72 anni. Tra i fattori di rischio rientrano il fumo, la presenza di malattie respiratorie, anomalie radiografiche esistenti, irradiazione sequenziale o concomitante del torace e associazione con altri principi attivi che possono causare danni ai polmoni. L'incidenza delle reazioni avverse è probabilmente correlata alla dose; dosi cumulative di 1200- 1500 mg/m² sono state associate a un aumento della probabilità di fibrosi polmonare. Durante il trattamento devono essere eseguiti regolarmente esami della funzionalità polmonare (FVC, DLCO). I pazienti che in tali test mostrano un basale <70 % della capacità vitale forzata o della capacità di diffusione del monossido di carbonio previste sono particolarmente a rischio.

Nei pazienti ai quali è stata somministrata carmustina nell'infanzia o nell'adolescenza sono stati descritti casi di fibrosi polmonare estremamente ritardata (fino a 17 anni dopo il trattamento).

L'osservazione di follow-up a lungo termine di 17 pazienti sopravvissuti a tumori cerebrali infantili ha evidenziato che otto sono deceduti per fibrosi polmonare. Due di questi otto decessi si sono verificati nei primi tre anni di trattamento e sei tra otto e 13 anni dopo il trattamento. L'età mediana dei pazienti deceduti durante il trattamento era di 2,5 anni (1-12 anni), l'età mediana dei sopravvissuti a lungo termine in trattamento era di 10 anni (5-16 anni). Tutti i pazienti di età inferiore ai 5 anni al momento del trattamento sono deceduti per fibrosi polmonare; né la dose di carmustina né una dose aggiuntiva di vincristina o radiazioni spinali hanno avuto alcuna influenza sul decesso.

A tutti i rimanenti sopravvissuti disponibili per il follow-up è stata diagnosticata fibrosi polmonare.

L'uso di carmustina in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La tossicità polmonare si è manifestata anche nella fase post-immissione in commercio sotto forma di polmonite e malattia polmonare interstiziale. Si osserva polmonite per dosi > 450 mg/m² e malattia polmonare interstiziale con terapia prolungata e dose cumulativa > 1.400 mg/m².

Potenziale emetogeno

Il potenziale emetogeno è elevato con dosi > 250 mg/m² e da alto a moderato con dosi ≤ 250 mg/m². Nausea e vomito sono gravi 3 iniziano nell'arco di 2-4 ore dalla somministrazione e si protraggono per 4-6 ore.

Tossicità renale

La tossicità renale è rara, ma si verifica per dosi cumulative < 1.000 mg/m².

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il principale sintomo di intossicazione è la mielosoppressione. Possono inoltre verificarsi le seguenti reazioni avverse gravi: necrosi del fegato, polmonite interstiziale, encefalomielite. Non è disponibile un antidoto specializzato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: agenti antineoplastici, agenti alchilanti, nitrosouree. Codice ATC: L01AD01

Meccanismo d'azione

Carmustina è un agente antineoplastico non ciclo cellulare specifico di tipo nitrosourea, che esercita un'azione citotossica sui tumori attraverso diversi meccanismi. Come agente alchilante, provoca una reazione di alchilazione in centri reattivi su nucleoproteine, interferendo così con la sintesi del DNA e dell'RNA e con la riparazione del DNA. Può formare legami crociati tra due filamenti complementari del DNA (interstrand crosslink), impedendone la replicazione e la trascrizione. Inoltre, carmustina è nota per i residui di lisina carbamidata sulle proteine, che causano l'inattivazione irreversibile degli enzimi compreso il glutatione reduttasi. L'attività carbamoidante di carmustina è generalmente considerata meno significativa dell'attività alchilante nella sua azione sui tumori, ma la carbamoidazione può servire a inibire la riparazione del DNA.

Effetti farmacodinamici

Le attività antineoplastica e tossica di carmustina possono essere dovute ai suoi metaboliti. Carmustina e le nitrosouree associate sono instabili in soluzione acquosa e si trasformano spontaneamente in intermedi reattivi caratterizzati da attività alchilante e carbamoidante. Si ritiene che gli intermedi alchilanti siano responsabili dell'effetto antitumorale di carmustina. Tuttavia, esistono pareri contrastanti sul ruolo degli intermedi carbamoidanti come mediatori degli effetti biologici delle nitrosouree. Da un lato, è stato segnalato che l'attività carbamoidante contribuisce alle proprietà citotossiche dei relativi medicinali originari inibendo gli enzimi di riparazione del DNA. Dall'altro, si è ipotizzato che le specie carbamoidanti possano mediare alcuni degli effetti tossici di carmustina.

Carmustina attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica a causa della sua natura lipofila.

Popolazione pediatrica

Carmustine medac non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti a causa dell'alto rischio di tossicità polmonare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Carmustina somministrata per via endovenosa si deteriora rapidamente: trascorsi 15 minuti non si rileva alcuna sostanza intatta. Grazie alla buona liposolubilità e alla mancanza di ionizzazione al pH fisiologico, carmustina transita con facilità attraverso la barriera ematoencefalica. I livelli di radioattività nel liquido cerebrospinale sono più alti di almeno il 50 % rispetto a quelli rilevati simultaneamente nel plasma. La cinetica di carmustina negli esseri umani è caratterizzata da un modello a due camere. Al termine di un'infusione per via endovenosa della durata di un'ora, il livello di carmustina-plasma scende in modo bifasico. L'emivita α è 1-4 minuti e l'emivita β è 18-69 minuti.

Biotrasformazione

Si suppone che i metaboliti di carmustina provochino le sue attività antineoplastica e tossica.

Eliminazione

Circa il 60-70 % di una dose totale viene escreta nell'urina nell'arco di 96 ore e circa il 10 % sotto forma di anidride carbonica tramite la respirazione. Non è noto cosa succeda alla parte restante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carmustina è embriotossica e teratogena nei ratti ed embriotossica nei conigli a dosi equivalenti a quella utilizzata negli esseri umani. Carmustina ha influito sulla fertilità dei ratti di sesso maschile a dosi maggiori di quella utilizzata negli esseri umani. Carmustina, utilizzata a dosi pertinenti dal punto di vista clinico, è cancerogena nei ratti e nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Nessun eccipiente.

Solvente

Etanolo anidro.

6.2 Incompatibilità

La soluzione endovenosa è instabile in contenitori in cloruro di polivinile. Tutti gli elementi in plastica che entrano in contatto con la soluzione di carmustina per infusione (ad es. set di infusione, ecc.) devono essere in materiale plastico di polietilene privo di PVC; in caso contrario utilizzare vetro.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni.

Dopo la ricostituzione e diluizione

La soluzione deve essere somministrata entro 3 ore dalla ricostituzione e diluizione. La soluzione deve essere tenuta al riparo dalla luce fino a somministrazione ultimata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C)

Conservare il flaconcino e la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e l'ulteriore diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere

Flaconcino in vetro marrone idrolitico di tipo I (50 ml) con tappo in gomma bromobutilica grigio chiaro di 20 mm e sigillato con capsula rimovibile in alluminio rosso scuro.

Solvente

Fiala in vetro trasparente tipo I (5 ml).

Una confezione contiene un flaconcino con 100 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione e una fiala con 3 ml di solvente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere di carmustina per concentrato per soluzione per infusione non contiene conservanti e non è multidose. La ricostituzione e ulteriori diluizioni devono essere eseguite in condizioni asettiche.

Il prodotto liofilizzato non contiene conservanti ed è monouso. Il prodotto liofilizzato può avere l'aspetto di una polvere fine; tuttavia, in seguito alla manipolazione, potrebbe assumere un aspetto più

pesante e grumoso rispetto a un prodotto liofilizzato in polvere a causa dell'instabilità meccanica della massa liofilizzata. La presenza di una pellicola oleosa può indicare lo scioglimento del medicinale. In tali casi l'uso non è accettato a causa del rischio di escursioni termiche superiori ai 30°C. Il medicinale non deve essere più utilizzato. Se non si è sicuri dell'adeguato raffreddamento del prodotto, si deve controllare ciascun flaconcino della confezione. Per effettuare tale verifica, esporre il flaconcino a luce intensa.

Ricostituzione e diluizione della polvere per concentrato per soluzione per infusione

Sciogliere il flaconcino di carmustina (100 mg di polvere) con 3 ml del solvente di etanolo sterile refrigerato fornito nel confezionamento primario (flaconcino in vetro marrone). Carmustina deve sciogliersi completamente nell'etanolo prima che si aggiunga l'acqua sterile per iniezioni. Successivamente aggiungere in condizioni asettiche 27 ml di acqua sterile per iniezione alla soluzione alcolica. La soluzione madre 30 ml deve essere miscelata accuratamente. La ricostituzione, come da indicazioni, dà come risultato una soluzione madre trasparente, da incolore a giallo chiaro.

La soluzione madre 30 ml va diluita immediatamente aggiungendola o a 500 ml di glucosio 5 % o a 500 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per iniezione in contenitori di vetro. La soluzione diluita 530 ml (ossia la soluzione pronta all'uso) deve essere miscelata per almeno 10 secondi prima della somministrazione. La soluzione pronta all'uso deve essere somministrata nell'arco di 1-2 ore e la somministrazione deve essere ultimata entro 3 ore dalla ricostituzione del prodotto.

Per la somministrazione dell'infusione deve essere usato un set di infusione in PE privo di PVC. Durante la somministrazione del medicinale, utilizzare un contenitore in vetro adeguato. Inoltre, la soluzione pronta all'uso deve essere tenuta al riparo dalla luce (ad es. avvolgendo il contenitore della soluzione pronta all'uso in foglio di alluminio) e preferibilmente a una temperatura al di sotto di 20°C-22°C in quanto carmustina si deteriora più velocemente a temperature più alte.

L'infusione di Carmustine medac in meno di un'ora può provocare dolore intenso e bruciore nel sito dell'iniezione (vedere paragrafo 4.2).

Devono essere rispettate le linee guida per la manipolazione e lo smaltimento sicuro degli agenti antineoplastici.

Tutti i medicinali inutilizzati e i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1278/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 luglio 2018
Data del rinnovo più recente: 05 maggio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo prodotto farmaceutico sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO
ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carmustine medac 100 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione
carmustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di carmustina.
In seguito a ricostituzione e diluizione, 1 ml di soluzione contiene 3,3 mg di carmustina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Etanolo. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino di polvere (100 mg)
1 fiala di solvente (3 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela. Evitare il contatto del concentrato per soluzione per infusione con la pelle. Può provocare difetti congeniti.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Dopo la ricostituzione/diluizione: leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del medicinale ricostituito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero.

Conservare il flaconcino e la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Devono essere osservate le linee guida per lo smaltimento sicuro di agenti antineoplastici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1278/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONCINO DI POLVERE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Carmustine medac 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Carmustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di carmustina. In seguito a ricostituzione e diluizione, 1 ml di soluzione contiene 3,3 mg di carmustina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
100 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela. Evitare il contatto del concentrato per soluzione per infusione con la pelle. Può provocare difetti congeniti.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Devono essere osservate le linee guida per lo smaltimento sicuro di agenti antineoplastici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/18/1278/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FIALA DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Carmustine medac
etanolo anidro
IV.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per soluzione

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Carmustine medac 100 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione carmustina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Carmustine medac e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Carmustine medac
3. Come usare Carmustine medac
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Carmustine medac
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Carmustine medac e a cosa serve

Carmustine medac è un medicinale che contiene carmustina. Carmustina appartiene a un gruppo di farmaci antitumorali noti come nitrosouree, che agiscono rallentando la crescita delle cellule tumorali.

Carmustina è indicata negli adulti nei seguenti neoplasmi maligni come agente singolo o in associazione ad altri agenti antineoplastici e/o altre misure terapeutiche (radioterapia, chirurgia):

- Tumori cerebrali (glioblastoma, gliomi del tronco cerebrale, medulloblastoma, astrocitoma ed ependimoma), metastasi cerebrali;
- Terapia secondaria nei linfomi non Hodgkin e malattia di Hodgkin;
- Tumori del tratto gastrointestinale o del sistema digerente
- Melanoma maligno (cancro della pelle)
- come trattamento di condizionamento precedente a trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche autologhe (HPTC) in patologie ematologiche maligne (malattia di Hodgkin / linfoma non Hodgkin).

2. Cosa deve sapere prima di usare Carmustine medac

Non usi Carmustine medac:

- se è allergico a carmustina o ad uno qualsiasi degli altri ingredienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se soffre di un'inibizione della formazione di cellule ematiche nel midollo osseo e il numero delle piastrine, dei globuli bianchi (leucociti) o globuli rossi (eritrociti) è quindi ridotto, a seguito di chemioterapia o per altre cause;
- se soffre di una disfunzione renale ad alto grado;
- in bambini e adolescenti
- se sta allattando al seno.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al suo medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Carmustine medac.

L'effetto indesiderato principale di questo medicinale è la mielosoppressione ritardata, che può manifestarsi con stanchezza, sanguinamenti della cute e delle mucose nonché con infezioni e febbre

dovute a cambiamenti nel sangue. Perciò dopo ogni dose il medico monitorerà l'emocromo a cadenza settimanale per almeno 6 settimane. Ai dosaggi raccomandati, le somministrazioni di Carmustine medac non avverrebbero con una frequenza inferiore a 6 settimane. Il dosaggio verrà confermato con l'emocromo.

La funzionalità epatica, polmonare e renale verrà verificata prima del trattamento e tenuta sotto regolare osservazione durante il trattamento.

Poiché l'uso di Carmustine medac può provocare danno polmonare, prima di iniziare il trattamento verrà effettuata una radiografia al torace e verranno eseguiti esami relativi alla funzionalità polmonare (vedere anche la sezione "Possibili effetti indesiderati").

Un trattamento ad alto dosaggio di Carmustine medac (fino a 600 mg/m²) viene somministrato solo in combinazione con un successivo trapianto di cellule staminali. Un così alto dosaggio può aumentare la frequenza o la gravità di tossicità a livello polmonare, renale, epatico, cardiaco e gastrointestinale, come anche di infezioni e squilibri elettrolitici (livelli bassi di potassio, magnesio e fosfato nel sangue).

Può insorgere dolore di stomaco (enterocolite neutropenica) quale reazione avversa legata alla terapia in seguito a un trattamento con agenti chemioterapici.

Il medico La informerà della possibilità di danno polmonare e di reazioni allergiche nonché sui relativi sintomi. Qualora si verificassero tali sintomi, contatti immediatamente il medico (vedere il paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Carmustine medac non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Carmustine medac

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica, come:

- fenitoina, utilizzata nell'epilessia;
- desametasone, utilizzato come agente immunodepressivo e antinfiammatorio;
- cimetidina, utilizzata per problemi allo stomaco come l'indigestione;
- digossina, utilizzata in caso di aritmia;
- melfalan, un farmaco antitumorale.

Carmustine medac in associazione ad alcol

La quantità di alcol contenuto in questo medicinale può alterare l'effetto di altri farmaci.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Carmustine medac non deve essere usato durante la gravidanza perché può provocare danni al feto. Questo medicinale pertanto di norma non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Se utilizzato in gravidanza, la paziente deve essere consapevole dei potenziali rischi per il feto. Si consiglia alle donne in età fertile di utilizzare metodi contraccettivi efficaci per non iniziare una gravidanza durante e per almeno 6 mesi dopo il periodo di trattamento con questo medicinale.

I pazienti di sesso maschile devono utilizzare metodi contraccettivi adeguati durante il trattamento con Carmustine medac e per almeno 6 mesi dalla fine del trattamento per evitare una gravidanza della partner.

Allattamento

Non allatti al seno durante il periodo di assunzione del medicinale e fino a 7 giorni dopo il trattamento. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Carmustine medac non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Chieda informazioni al medico prima di guidare o di usare attrezzi o macchinari perché la quantità di alcol contenuta in questo medicinale può ridurre la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Carmustine medac contiene etanolo (alcol etilico)

Questo medicinale contiene 2,4 g di alcol (etanolo) per flaconcino, equivalente a 25,92 g per dose massima (10% vol.). La quantità nella dose massima (600 mg/m² in un paziente del peso di 70 kg) di questo medicinale è equivalente a 648 ml di birra o 259 ml di vino.

La quantità di alcol contenuta in questo medicinale può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto la capacità di giudizio e la rapidità di reazione possono risultare compromesse.

In caso di epilessia o problemi epatici, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

La quantità di alcol contenuta nel medicinale può alterare gli effetti di altri farmaci. Consulti il medico o il farmacista se assume altri medicinali.

Se è in gravidanza, consulti il medico o il farmacista prima di assumere il medicinale.

Se è affetto da alcolismo, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere il medicinale.

3. Come usare Carmustine medac

Carmustine medac sarà sempre somministrato da un operatore sanitario con esperienza nell'utilizzo di medicinali antitumorali.

Adulti

Il dosaggio dipende dalla condizione medica, dalla corporatura e dalla risposta al trattamento. Viene generalmente somministrato almeno ogni 6 settimane. La dose raccomandata di Carmustine medac come agente singolo in pazienti non trattati precedentemente è compresa tra 150 e 200 mg/m² per via endovenosa ogni 6 settimane. Può essere somministrata in un'unica dose o suddivisa in infusioni giornaliere di 75-100 mg/m² in due giorni consecutivi. Il dosaggio varia anche in base all'eventuale uso di Carmustine medac in associazione ad altri farmaci antitumorali.

Le dosi vengono regolate in base alla risposta al trattamento.

Il dosaggio consigliato di Carmustine medac somministrato in combinazione con altri agenti chemioterapici prima di un trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche è pari a 300 – 600 mg/m² per via endovenosa.

L'emocromo è monitorato frequentemente per evitare la tossicità nel midollo osseo e la dose viene adeguata, se necessario.

Via di somministrazione

Dopo la ricostituzione e la diluizione, Carmustine medac viene somministrato per via endovenosa tramite flebo per un periodo di 1-2 ore al riparo dalla luce. La durata dell'infusione non deve essere inferiore a un'ora per evitare bruciore e dolore nel sito di iniezione. Il sito di iniezione viene controllato durante la somministrazione.

La durata del trattamento è stabilita dal medico e può variare per ogni paziente.

Se usa più Carmustine medac di quanto deve

Poiché sarà un medico o un infermiere a somministrare questo medicinale, è improbabile che le venga somministrata una dose non corretta. Informi il medico o l'infermiere in caso di dubbi riguardo alla

quantità di medicinale somministrato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota quanto segue:

sibilo respiratorio improvviso, respirazione difficoltosa, gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra, eruzione cutanea o sensazione di prurito (specialmente in tutto il corpo) e sensazione di svenimento. Questi possono esseri segni di una reazione allergica grave.

Carmustine medac può provocare i seguenti effetti indesiderati:

molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- mielosoppressione ritardata (diminuzione delle cellule ematiche nel midollo osseo) che può accrescere la probabilità di contrarre infezioni in caso di diminuzione dei leucociti;
- atassia (assenza di coordinazione volontaria dei movimenti muscolari);
- capogiro;
- cefalea;
- arrossamento temporaneo degli occhi, visione annebbiata dovuta a sanguinamento della retina;
- ipotensione (calo della pressione sanguigna);
- flebite (infiammazione delle vene) associata a dolore, gonfiore, rossore, dolorabilità;
- disturbi respiratori (disturbi ai polmoni) con problemi alla respirazione.
Questo medicinale può provocare danno polmonare grave (anche fatale) che si può manifestare anni dopo il trattamento. Si rivolga immediatamente al medico se osserva uno dei seguenti sintomi: respiro affannoso, tosse persistente, dolore toracico, debolezza/stanchezza permanente;
- nausea e vomito gravi;
- se utilizzato sulla cute, infiammazione cutanea (dermatite).
- Il contatto accidentale con la cute può provocare un'iperpigmentazione transitoria (scurimento di un'area della cute o delle unghie);

comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- leucemia acuta e displasia midollare (sviluppo anomalo del midollo osseo). Tra i sintomi possono esservi sanguinamento delle gengive, dolore osseo, febbre, infezioni frequenti, sanguinamento dal naso frequente o grave, noduli causati da gonfiore dei linfonodi del collo e nell'area circostante, delle ascelle, dell'addome o dell'inguine, pallore della pelle, respiro affannoso, debolezza, stanchezza o diminuzione generale dell'energia;
- anemia (diminuzione della quantità di globuli rossi nel sangue);
- encefalopatie (disturbo del cervello). Tra i sintomi possono esservi debolezza muscolare; in una determinata area, scarsa capacità di prendere decisioni o di concentrazione, contrazione involontaria, tremore, difficoltà nel parlare o deglutire, crisi convulsive;
- anoressia
- stipsi
- diarrea
- infiammazione della bocca e delle labbra;
- tossicità epatica reversibile in terapia ad alto dosaggio, che può provocare un aumento degli enzimi epatici e della bilirubina (evidenziato dagli esami ematici);
- alopecia (perdita dei capelli);
- rossore della pelle;
- reazioni nel sito dell'iniezione;

raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- malattia veno-occlusiva (progressiva ostruzione delle vene) in cui vene del fegato molto piccole

(di dimensioni microscopiche) si ostruiscono. Tra i sintomi possono esservi: accumulo di liquidi nell'addome, ingrossamento della milza, sanguinamento grave dell'esofago, colorazione gialla della pelle e del bianco degli occhi;

- problemi respiratori causati da fibrosi interstiziale (con dosi inferiori);
- problemi renali;
- ginecomastia (sviluppo delle mammelle nell'uomo);

non noto (la frequenza non può essere prevista sulla base dei dati disponibili)

- dolore muscolare;
- crisi (attacchi) incluso lo stato epilettico;
- danni ai tessuti dovuti alla fuoriuscita nel sito di iniezione;
- qualsiasi segno di infezione;
- infertilità;
- compromissione accertata dello sviluppo del feto;
- anomalie elettrolitiche (e squilibri elettrolitici (livelli bassi di potassio, magnesio e fosfato nel sangue)).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza del medicinale.

5. Come conservare Carmustine medac

Questo medicinale sarà conservato dal medico o dal personale sanitario preposto.

Conservare il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare il medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione e diluizione

Dopo la ricostituzione Carmustine medac rimane stabile per 3 ore conservato in un contenitore di vetro al riparo dalla luce.

La soluzione deve essere somministrata entro 3 ore dalla ricostituzione e diluizione del prodotto. La soluzione deve essere tenuta al riparo dalla luce fino a somministrazione ultimata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più: in tal modo contribuirà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Carmustine medac

- Il principio attivo è carmustina.
Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di carmustina.
In seguito a ricostituzione e diluizione, 1 ml di soluzione contiene 3,3 mg di carmustina.
- Eccipienti:
- polvere: nessun eccipiente;
- solvente: etanolo anidro.

Descrizione dell'aspetto di Carmustine medac e contenuto della confezione

Carmustine medac è una polvere e un solvente per concentrato per soluzione per infusione.

La polvere è una polvere di colore da quasi bianco a giallo chiaro, fornita in un flaconcino di vetro marrone.

Il solvente è un liquido limpido incolore, fornito in una fiala di vetro trasparente.

Una confezione di Carmustine medac contiene un flaconcino di vetro da 100 mg di polvere e una fiala di vetro con 3 ml di solvente.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

tel.: +49 4103 8006-0

fax: +49 4103 8006-100

e-mail: contact@medac.de

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Viene fornita una breve descrizione della preparazione e/o manipolazione, delle interazioni, della posologia del medicinale, del sovradosaggio o delle misure di controllo e indagini di laboratorio basate sull'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Carmustine medac polvere per concentrato per soluzione per infusione non contiene conservanti e non è un flaconcino multidose. La ricostituzione e ulteriori diluizioni vanno eseguite in condizioni asettiche.

Seguendo le istruzioni sulla conservazione del prodotto è possibile evitare il deterioramento del flaconcino integro fino alla data di scadenza indicata sulla confezione.

Il prodotto liofilizzato non contiene conservanti ed è monouso. Il prodotto liofilizzato può avere l'aspetto di una polvere fine; tuttavia, in seguito alla manipolazione, potrebbe assumere un aspetto più pesante e grumoso rispetto a un prodotto liofilizzato in polvere a causa dell'instabilità meccanica della massa liofilizzata. La presenza di una pellicola oleosa può indicare lo scioglimento del prodotto. In tali casi non è utilizzabile a causa del rischio di escursioni termiche superiori ai 30°C. Il medicinale non deve essere più utilizzato. Se non si è sicuri dell'adeguato raffreddamento del prodotto, si deve controllare ciascun flaconcino della confezione. Per effettuare tale verifica, esporre il flaconcino a luce intensa.

Ricostituzione e diluizione della polvere per concentrato per soluzione per infusione

Sciogliere 100 mg di Carmustine polvere per concentrato per soluzione per infusione con 3 ml di solvente di etanolo sterile refrigerato fornito nella confezione principale (flaconcino in vetro marrone). Carmustina deve sciogliersi completamente nell'etanolo prima che sia aggiunta l'acqua sterile per preparazioni iniettabili. Successivamente aggiungere in condizioni asettiche 27 ml di acqua sterile per iniezione alla soluzione alcolica. La soluzione madre di 30 ml deve essere miscelata accuratamente. La ricostituzione, come da indicazioni, dà come risultato una soluzione madre trasparente, da incolore a

giallo chiaro.

La soluzione madre di 30 ml va diluita immediatamente aggiungendola a 500 ml di glucosio 50 mg/ml (5 %) soluzione iniettabile o a 500 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) soluzione iniettabile in contenitori di vetro. La soluzione diluita di 530 ml (ossia la soluzione pronta all'uso) deve essere miscelata per almeno 10 secondi prima della somministrazione.

pH e osmolarità delle soluzioni per infusione pronte all'uso

pH da 4,0 a 5,0 e 385-397 mOsm/l [se diluite in glucosio 50 mg/ml (5 %) soluzione iniettabile] e

pH da 4,0 a 6,8 e 370-378 mOsm/l [se diluite in sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) soluzione iniettabile].

Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita e diluita (ossia soluzione pronta all'uso) deve essere somministrata per via endovenosa tramite flebo nell'arco di 1-2 ore. La somministrazione deve concludersi entro 3 ore dalla ricostituzione/diluizione del medicinale. Per la somministrazione dell'infusione deve essere usato un set di infusione in PE privo di PVC.

Durante la somministrazione del farmaco, utilizzare un contenitore in vetro adeguato. Inoltre, la soluzione pronta all'uso deve essere tenuta al riparo dalla luce (ad es. avvolgendo il contenitore della soluzione pronta all'uso con foglio di alluminio) e mantenuta preferibilmente a temperature inferiori a 20-22°C in quanto carmustina si deteriora più velocemente a temperature più alte.

Per la somministrazione dell'infusione deve essere usato un set di infusione in PE privo di PVC.

L'infusione di Carmustine medac in intervalli di tempo più brevi può provocare dolore intenso e bruciore nel sito dell'iniezione. Il sito di iniezione deve essere monitorato durante la somministrazione.

Devono essere rispettate le linee guida per la manipolazione e lo smaltimento sicuro degli agenti antineoplastici.

Posologia e indagini di laboratorio

Dosi iniziali

La dose raccomandata di Carmustine medac come agente singolo in pazienti non trattati precedentemente è compresa tra 150 e 200 mg/m² per via endovenosa ogni 6 settimane. Tale dose deve essere assunta in un'unica somministrazione o suddivisa in infusioni giornaliere di 75-100 mg/m² in due giorni consecutivi.

Quando Carmustine medac è utilizzato in associazione con altri medicinali mielosoppressivi o in pazienti con deplezione della riserva midollare, le dosi devono essere adeguate al profilo ematologico del paziente come indicato di seguito.

Monitoraggio e dosi successive

Non si deve somministrare un nuovo ciclo di Carmustine medac fino a quando gli elementi del sangue circolante non siano tornati a livelli accettabili (piastrine al di sopra di 100.000/mm³, leucociti al di sopra di 4.000/mm³), il che di solito avviene nell'arco di sei settimane. I valori ematici devono essere monitorati frequentemente e non devono essere somministrati cicli ripetuti prima di sei settimane a causa della tossicità ematologica tardiva.

Le dosi successive alla dose iniziale devono essere adeguate in base alla risposta ematologica del paziente alla dose precedente, sia in monoterapia sia in terapia di associazione con altri medicinali mielosoppressivi. La tabella in basso è riportata come guida per l'aggiustamento posologico.

<i>Nadir dopo la dose precedente</i>		<i>Percentuale della dose precedente da somministrare</i>
<i>Leucociti/mm³</i>	<i>Piastrine/mm³</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%

Nei casi in cui il nadir dopo la dose iniziale non rientri nella stessa riga per leucociti e piastrine (ad es. leucociti >4.000 e piastrine <25.000), deve essere usato il valore con la percentuale più bassa della

dose precedente (ad es. con piastrine <25.000 deve essere somministrato al massimo il 50 % della dose precedente).

Non ci sono limiti per il periodo di applicazione della terapia con carmustina. Nel caso in cui il tumore rimanga incurabile o compaiano reazioni avverse gravi o intollerabili, la terapia con carmustina deve essere interrotta.

Trattamento di condizionamento precedente a HPCT

La carmustina viene somministrata per via endovenosa in combinazione con altri agenti chemioterapici in pazienti con patologie ematologiche maligne precedentemente a HPCT a un dosaggio di 300 – 600 mg/m².

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Per motivi di sicurezza, carmustina non deve essere utilizzata in soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

In generale, la scelta della dose per un paziente anziano deve essere prudente, solitamente partendo dalla parte bassa dell'intervallo, considerata la maggiore frequenza nella diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e prendendo in considerazione eventuali malattie concomitanti o terapie con altri medicinali. Poiché nei pazienti anziani è maggiore la probabilità di una funzionalità renale ridotta, occorre fare attenzione nella scelta del dosaggio e monitorare la velocità di filtrazione glomerulare e quindi ridurre la dose di conseguenza.

Compromissione renale

Per pazienti con compromissione renale la dose di Carmustine medac deve essere diminuita se vi è una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare.

Compatibilità/Incompatibilità con i contenitori

La soluzione endovenosa è instabile in contenitori in cloruro di polivinile. Tutti gli elementi in plastica che entrano in contatto con la soluzione di carmustina per infusione (ad es. set di infusione ecc.) devono essere in materiale plastico di polietilene privo di PVC; in caso contrario utilizzare vetro.