

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Carmustine medac 100 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui yra 100 mg karmustino.

Paruošto ir praskiesto tirpalo (žr. 6.6 skyrių), viename mililitre yra 3,3 mg karmustino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tirpiklio ampulėje yra 3 ml bevandenio etanolio (tai atitinka 2,37 g).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui.

Milteliai. Balti arba beveik balti milteliai arba liofilizatas.

Tirpiklis. Bespalvis skaidrus skystis.

Vartoti paruošto infuzinio tirpalo pH ir osmoliariškumas:

pH 4,0–5,0 ir 385–397 mOsm/l (praskiedus gliukozės 50 mg/ml [5 %] injekciniame tirpale) ir

pH 4,0–6,8 ir 370–378 mOsm/l (praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml [0,9 %] injekciniame tirpale).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Vartojamas vienas arba kartu su kitais antinavikiniais vaistiniais preparatais ir (arba) kitomis terapinėmis priemonėmis (spinduline terapija, chirurginiu gydymu), karmustinas skirtas suaugusiesiems, gydant šiuos piktybinius navikus:

- galvos smegenų navikus (glioblastomą, smegenų kamieno gliomą, meduloblastomą, astrocitomą ir ependimomą), galvos smegenų metastazes;
- ne Hodžkino limfomą ir Hodžkino ligą, kai skiriamas kaip antrinės terapijos vaistinis preparatas;
- virškinimo trakto navikus,
- piktybinę melanomą (gydant deriniu su kitais antinavikiniais vaistiniais preparatais)
- piktybines hematologines ligas (Hodžkino ligą / ne Hodžkino limfomą), kai skiriamas kaip parengiamasis gydymas prieš autologinę kraujodaros progenitorinių ląstelių transplantaciją HPCT).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Carmustine medac gali skirti tik patirties chemoterapijos srityje turintys specialistai, užtikrinę atitinkamą medicininę priežiūrą.

## Dozavimas

### Pirminės dozės

Rekomenduojama Carmustine medac dozė, kai šis vaistinis preparatas vartojamas kaip vienintelis vaistinis preparatas ir juo gydomi anksčiau negydyti pacientai, yra 150–200 mg/m<sup>2</sup> į veną kas 6 savaites. Šią vaistinio preparato dozę galima suleisti vienu sykiu arba ją padalijus į kasdienes infuzijas, pvz., po 75–100 mg/m<sup>2</sup> dvi dienas iš eilės.

Kai Carmustine medac vartojamas kartu su kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais arba juo gydomi pacientai, kurių kaulų čiulpų rezervas išsekęs, vaistinio preparato dozes reikėtų koreguoti pagal paciento hematologines charakteristikas taip, kaip nurodyta toliau.

### Stebėjimas ir tolesnės dozės

Pakartotinio gydymo Carmustine medac kurso negalima taikyti, kol iki priimtino lygio neatsistato cirkuliuojantys kraujo elementai (trombocitų skaičius – daugiau kaip 100 000/mm<sup>3</sup>, leukocitų skaičius – daugiau kaip 4 000/mm<sup>3</sup>); paprastai tai įvyksta per šešias savaites. Dėl uždelsto hematologinio toksiškumo reikėtų dažnai tikrinti kraujo ląstelių skaičių ir pakartotinius gydymo kursus taikyti praėjus ne mažiau kaip šešioms savaitėms.

Taikant tiek monoterapiją, tiek sudėtinę terapiją, kai Carmustine medac vartojamas kartu su kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais, suleidus pirminę vaisto dozę, tolesnes jo dozes reikėtų koreguoti atsižvelgiant į paciento hematologinį atsaką į ankstesnę dozę. Toliau pateiktas planas siūlomas kaip rekomendacija dėl dozių koregavimo.

1 lentelė.

<i>Nadyras po ankstesnės dozės</i>		<i>Ankstesnės dozės procentinė dalis, kurią reikėtų suleisti</i>
<i>Leukocitai/mm<sup>3</sup></i>	<i>Trombocitai/mm<sup>3</sup></i>	
>4 000	>100 000	100%
3 000–3 999	75 000–99 999	100%
2 000–2 999	25 000–74 999	70%
<2 000	<25 000	50%

Tais atvejais, kai leukocitų ir trombocitų nadyras po pirminės dozės yra nurodytas skirtingose eilutėse (pvz., leukocitai >4 000, o trombocitai <25 000), reikėtų naudoti mažiausią ankstesnės dozės procentinę dalį (pvz., jeigu trombocitų yra <25 000, reikėtų suleisti ne daugiau kaip 50 proc. ankstesnės dozės).

Karmustino terapijos taikymo laikotarpis neapribotas. Jeigu navikas išlieka neišgydomas arba pasireiškia tam tikros sunkios ar netoleruojamos nepageidaujamos reakcijos, karmustino terapiją būtina nutraukti.

### *Parengiamasis gydymas prieš autologinę kraujodaros progenitorinių ląstelių transplantaciją*

Karmustinas skiriamas kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais pacientams, sergantiems piktybinėmis hematologinėmis ligomis, prieš autologinę kraujodaros progenitorinių ląstelių transplantaciją, suleidžiant į veną 300–600 mg/m<sup>2</sup> dozę.

## Ypatingos populiacijos

### Vaikų populiacija

Karmustinu negalima gydyti jaunesnių nei 18 metų vaikų ir paauglių (žr. 4.3 skirsnį).

### Senyvi pacientai

Apskritai, gydant senyvus pacientus, vaistinio preparato dozę reikėtų parinkti atsargiai, – paprastai gydymą reikėtų pradėti nuo mažiausios vaistinio preparato dozės intervalo vertės, turint omenyje, kad šių pacientų populiacijoje dažnesni sutrikusios kepenų, inkstų ar širdies veiklos atvejai, ir atsižvelgiant į

gretutines ligas bei gydymą kitais vaistiniais preparatais. Kadangi senyvi pacientai dažniau turi inkstų veiklos sutrikimų, reikėtų atsargiai parinkti vaistinio preparato dozę; taip pat reikėtų tikrinti glomerulų filtracijos greitį ir pagal jį sumažinti vaistinio preparato dozę.

#### Sutrikusi inkstų veikla

Jeigu pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, glomerulų filtracijos greitis sumažėjęs, Carmustine medac dozę reikėtų sumažinti.

#### Vartojimo metodas

Ištirpintas ir praskiestas Carmustine medac skirstas leisti į veną.

Miltelius ištirpinus pateiktame tirpiklyje, tirpalas paruošiamas papildomai įpylus 27 ml injekcinio vandens. Pagal rekomendacijas ištirpinus ir praskiedus vaistinį preparatą, gaunamas skaidrus bespalvis arba gelsvas pradinis tirpalas, kurį reikia toliau skiesti 500 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo.

Tada gautą vartoti paruoštą infuzinį tirpalą reikėtų nedelsiant, per 1–2 valandas, sulašinti į veną, tirpalą saugant nuo šviesos. Vaistinis preparatas turėtų būti sulašintas į veną ne greičiau kaip per vieną valandą, priešingu atveju procedūra gali sukelti deginimo pojūtį ir skausmą toje vietoje, kurioje įvesta infuzinės sistemos adata. Procedūros metu reikėtų stebėti vietą, kurioje įvesta infuzinės sistemos adata.

Vaistinio preparato paruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems nitrozošlapalams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- sunkus kaulų čiulpų slopinimas;
- sunkus (paskutinės stadijos) inkstų veiklos sutrikimas;
- vaikai ir paaugliai;
- žindymas.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Iki 30 proc. pacientų nustatomas toksinis poveikis plaučiams, kuris pasireiškia plaučių infiltratais ir (arba) fibroze. Toks poveikis gali pasireikšti per 3 gydymo metus ir atrodo, kad jis susijęs su vaistinio preparato doze – su padidėjusia plaučių fibrozės išsivystymo tikimybe siejamos kaupiamosios 1 200–1 500 mg/m<sup>2</sup> dozės. Prie rizikos veiksnių priskiriamas rūkymas, kvėpavimo sistemos veiklos sutrikimas, anksčiau radiografiniais tyrimais nustatyti pakitimai, nuosekliai arba tuo pat metu krūtinės ląstos srityje naudojama spinduliuotė ir kitų vaistinių preparatų, kurie sukelia plaučių audinio pažeidimus, vartojimas. Prieš pradėdant gydymą, reikėtų ištirti paciento plaučių veiklą ir padaryti krūtinės rentgenogramą, o gydymo laikotarpiu reikėtų dažnai atlikti plaučių veiklos tyrimus. Ypač didelė rizika kyla tiems pacientams, kurių maksimalus forsutas iškvėpto oro tūris (angl. FVC) arba anglies monoksido pernašos faktorius (angl. DLCO) prieš pradėdant gydymą mažesnis nei 70 proc. numatytos vertės.

Buvo pranešta apie padidėjusią toksinio poveikio plaučiams riziką moterims taikant parengiamąjį režimą ir autologinę kraujodaros progenitorinių ląstelių transplantaciją. Iki šiol tokia padidėjusi rizika buvo siejama su pačiu gydymu, tiek taikant parengiamąjį režimą be karmustino (pvz., skiriant kūno švitinimą (angl. TBI) arba busulfano ir ciklofosfamido derinį), tiek su karmustinu (taikant BEAM schemą: karmustinas, etopozidas, citarabinas ir melfalanas arba CBV schemą: ciklofosfamidas, karmustinas ir etopozidas).

Įrodyta, kad taikant gydymą didelėmis karmustino dozėmis (ypač 600 mg/m<sup>2</sup>) prieš kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją padidėja toksinio poveikio plaučiams pasireiškimo rizika ir toks poveikis gali būti sunkesnis. Todėl, jei egzistuoja papildoma toksinio poveikio plaučiams rizika, tokiems pacientams karmustino vartojimą reikia įvertinti atsižvelgiant į riziką.

Gydant didelėmis karmustino dozėmis, padidėja infekcijų, toksinio poveikio širdžiai, kepenims, virškinimo traktui ir inkstams, nervų sistemos ligų ir elektrolitų sutrikimų (hipokalemijos, hipomagnezemijos ir hipofosfatemijos) rizika ir sunkumas.

Didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika kyla pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis, ir tiems, kurių sveikatos būklė prastesnė. Tai ypač pasakytina apie pagyvenusius pacientus.

Prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo laikotarpiu taip pat reikėtų tikrinti kepenų ir inkstų veiklą (žr. 4.8 skyrių).

Gydant chemoterapiniais vaistiniais preparatais, gali pasireikšti gydymo nepageidaujama reakcija – neutropeninis enterokolitas.

Pagal kūno paviršiaus plotą mažesnėmis nei žmonėms rekomenduojama dozėmis naudojamas karmustinas kancerogeniškai veikia žiurkių ir pelių organizmą (žr. 5.3 skyrių).

Toksinis poveikis kaulų čiulpams yra dažna ir sunki karmustino sukeliama toksinė nepageidaujama reakcija. Sulašinus vaistinio preparato dozę, bent šešias savaites pacientui reikia dažnai atlikti bendrą kraujo tyrimą. Po ankstesnės chemoterapijos arba dėl kitų priežasčių sumažėjus cirkuliuojančių trombocitų, leukocitų arba eritrocitų skaičiui, vaistinio preparato dozę reikėtų pakoreguoti (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje). Gydymo laikotarpiu reikėtų reguliariai tikrinti kepenų, inkstų ir plaučių veiklą (žr. 4.8 skyrių). Pakartotinių Carmustine medac dozių negalima vartoti dažniau nei kas šešias savaites. Toksinis karmustino poveikis kaulų čiulpams yra kaupiamąjį pobūdžio, todėl vaistinio preparato dozės turi būti koreguojamos atsižvelgiant į kraujo ląstelių skaičiaus nadyrą suleidus ankstesnes vaistinio preparato dozes (žr. 4.2 skyrių).

Karmustino tiesioginė infuzija į miego arteriją laikoma eksperimentine procedūra ir ji siejama su toksiniu poveikiu akims.

Paskyrus 600 mg/mg<sup>2</sup> šio vaistinio preparato dozę suaugusiajam, sveriančiam 70 kg, pasireiškė 370 mg/kg etanolio poveikis, dėl kurio alkoholio koncentracija kraujyje (angl. BAC) gali padidėti maždaug 61,7 mg/100 ml. Palyginimui, išgėrusio taurę vyno arba 500 ml alaus suaugusiojo alkoholio koncentracija kraujyje greičiausiai bus apie 50 mg/100 ml. Vartojant šį vaistinį preparatą kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra, pvz., propilenglikolio arba etanolio, gali kauptis etanolis ir atsirasti nepageidaujamas poveikis. Kadangi šis vaistinis preparatas paprastai leidžiamas lėtai per 6 valandas, alkoholio poveikis gali susilpnėti.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Fenitoinas ir deksametazonas

Turi būti numatyta, kad kartu su chemoterapiniais preparatais vartojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos poveikis bus silpnesnis.

##### Cimetidinas

Karmustiną vartojant kartu su cimetidinu, pasireiškia uždelstas, stiprus, numatytas ir dažnesnis karmustino toksinis poveikis (dėl karmustino metabolizmo slopinimo).

##### Digoksinas

Karmustiną vartojant kartu su digoksinu, pasireiškia uždelstas, vidutinio stiprumo, numatytas ir retesnis digoksino poveikis (dėl sumažėjusios digoksino absorbcijos).

##### Melfalanas

Karmustiną vartojant kartu su melfalanu, padidėja toksinio poveikio plaučiams rizika.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vaisingo amžiaus moterų ir vyrų bei moterų kontracepcija

Moterys turėtų naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, kad nepastotų gydymo laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo.

Pacientams vyrams reikėtų rekomenduoti gydymo karmustinu laikotarpiu bent 6 mėnesius po gydymo naudoti tinkamas kontracepcijos priemones.

### Nėštumas

Karmustinas neturėtų būti skiriamas nėščioms pacientėms. Šio vaistinio preparato vartojimo saugumas nėštumo laikotarpiu neįrodytas, todėl gydymo šiuo vaistiniu preparatu naudą būtina atidžiai įvertinti, atsižvelgiant į jo toksinio poveikio riziką. Žmonėms numatytą vaistinio preparato dozę atitinkančiomis dozėmis naudojamas karmustinas sukelia toksinį poveikį žiurkių ir triušių embrionams ir teratogeniškai veikia žiurkes (žr. 5.3 skyrių). Jeigu pacientė vartoja vaistinį preparatą nėštumo laikotarpiu arba pastoja vartodama Carmustine medac, ją reikėtų informuoti apie galimą riziką vaisiui.

### Žindymas

Nežinoma, ar karmustinas (metabolitai) išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Carmustine medac negalima vartoti žindymo metu ir iki septynių dienų po gydymo (žr. 4.3 skyrių).

### Vaisingumas

Karmustinas gali pakenkti vyrų vaisingumui. Informuokite vyrus apie galimą nevaisingumo riziką ir patarkite jiems prieš pradėdami gydymą karmustinu pasikonsultuoti dėl vaisingumo ir (arba) šeimos planavimo.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Carmustine medac gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto reikia atsižvelgti į tai, kad šiuose vaistiniuose preparatuose esantis alkoholio kiekis gali pakenkti paciento gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo charakteristikų santrauka

Lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gydymo šiuo vaistiniu preparatu laikotarpiu, bet nebūtinai yra priežastiniu ryšiu susijusios su šiuo vaistiniu preparatu. Kadangi klinikiniai tyrimai atliekami labai specifinėmis sąlygomis, nustatyti nepageidaujamų reakcijų rodikliai gali neatitikti klinikinėje praktikoje nustatomų rodiklių. Paprastai nepageidaujamos reakcijos įtraukiamos į nepageidaujamo poveikio reiškinių sąrašą, jeigu vaistinio preparato monografijoje nurodoma, kad jos pasireiškia arba pagrindinių tyrimų metu jos nustatomos daugiau kaip 1 proc. pacientų ir (arba) nusprendžiama, kad jos yra klinikinio požiūriu svarbios. Jeigu atliekami placebo kontroliuojami tyrimai, nepageidaujamos reakcijos į nepageidaujamo poveikio reiškinių sąrašą įtraukiamos, kai vaistinį preparatą vartojusių pacientų grupėje jos pasireiškia  $\geq 5$  proc. daugiau pacientų.

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateiktoje lentelėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sisteminę organų klasę ir dažnį, nuo sunkiausios iki lengviausios:

Labai dažnos ( $\geq 1/10$ ); dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnos (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); retos (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai retos ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

<b>MedDRA organų sisteminė klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>
Infekcijos ir infestacijos	Dažnis nežinomas	Oportunistinės infekcijos (įskaitant mirtinas)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažni	Ūminė leukemija, kaulų čiulpų displazija – po ilgalaikio vartojimo
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
	Labai dažni	Kaulų čiulpų slopinimas
	Dažni	Anemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Ataksija, galvos svaigimas, galvos skausmas.
	Dažni	Encefalopatija (taikant didelių dozių terapiją; dėl sunkumo negalima didinti)
	Dažnis nežinomas	Raumenų skausmas, status epilepticus, traukuliai, didieji traukulių priepuoliai.
Akių sutrikimai	Labai dažni	Toksinis poveikis akims, laikinas junginės paraudimas ir miglotas matymas dėl tinklainės hemoragijos.
Širdies sutrikimai	Labai dažni	Hipotenzija dėl tirpiklyje esančio alkoholio (didelių dozių terapija)
	Dažnis nežinomas	Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni	Flebitas
	Reti	Venų okliuzinė liga (didelių dozių terapija)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažni	Toksinis poveikis plaučiams, intersticinė fibrozė (taikant ilgalaikį gydymą, dėl kaupiamosios dozės poveikio). Pneumonitas
	Reti	Intersticinė fibrozė (vartojant mažesnes dozes)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Emetogeninis potencialas Stiprus pykinimas ir vėmimas
	Dažni	Anoreksija, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, stomatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	Hepatotoksiškumas – grįžtamas, uždelstas, pasireiškiantis praėjus iki 60 dienų po vaistinio preparato suleidimo (taikant didelių dozių terapiją; dėl sunkumo negalima didinti vaistinio preparato dozės), kuris pasireiškia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- grįžtamu bilirubino kiekio padidėjimu;</li> <li>- grįžtamu šarminės fosfatazės kiekio padidėjimu;</li> <li>- grįžtamu aspartato aminotransferazės kiekio padidėjimu.</li> </ul>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Dermatitas, kai vartojama išoriškai, palengvėja sumažinus sumaišyto vaistinio preparato koncentraciją; laikina hiperpigmentacija, vaistiniam preparatui atsitiktinai patekus ant odos.
	Dažni	Alopecija, raudonis (dėl tirpiklyje esančio alkoholio; pasireiškia stipriau, kai infuzija trunka <1–2 val.), reakcija injekcijos vietoje.
	Dažnis nežinomas	Ekstravazacijos pavojus: sukelia išbėrimą pūslelėmis.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Reti	Toksinis poveikis inkstams
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Reti	Ginekomastija
	Dažnis nežinomas	Nevaisingumas, teratogenezė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Elektrolitų sutrikimai (hipokalemija, hipomagnezemija ir hipofosfatemija)

\* Buvo pranešta apie padidėjusią toksinio poveikio plaučiams riziką moterims taikant parengiamąjį režimą ir autologinę kraujodaros progenitorinių ląstelių transplantaciją. Iki šiol tokia padidėjusi rizika buvo siejama su pačiu gydymu, tiek taikant parengiamąjį režimą be karmustino (pvz., skiriant kūno švitinimą (angl. TBI) arba busulfano ir ciklofosfamido derinį), tiek su karmustinu (taikant BEAM schemą: karmustinas, etopozidas, citarabinas ir melfalanas arba CBV schemą: ciklofosfamidą, karmustiną ir etopozidą).

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### Kaulų čiulpų slopinimas

Kaulų čiulpų slopinimas – labai dažna nepageidaujama reakcija, kuri prasideda praėjus 7–14 dienų po infuzijos ir išnyksta praėjus 42–56 dienoms po infuzijos. Kaulų čiulpų slopinimas yra nuo vaistinio preparato dozės ir nuo jo kaupiamosios dozės priklausoma nepageidaujama reakcija, neretai pasireiškianti dviem skirtingomis fazėmis.

##### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

##### *Plaučių fibrozė (su mirtiniais padariniais), plaučių infiltracija*

Toksinis poveikis plaučiams nustatytas iki 30 proc. pacientų. Tais atvejais, kai toksinis poveikis plaučiams pasireiškė ankstyvame etape (praėjus ne daugiau kaip 3 gydymo metams), buvo nustatyti plaučių infiltratai ir (arba) plaučių fibrozės atvejai, iš kurių kai kurie buvo mirtini. Pacientų amžius



svyravo nuo 22 mėnesių iki 72 metų. Prie rizikos veiksnių priskiriamas rūkymas, kvėpavimo sistemos liga, esami radiografiniais tyrimais nustatyti pakitimai, nuosekliai arba tuo pat metu krūtinės ląstos srityje naudojama spinduliuotė ir vaistinio preparato vartojimas kartu su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios gali pažeisti plaučius. Nepageidaujamų reakcijų dažnumas veikiausiai susijęs su vaistinio preparato doze; su padidėjusia plaučių fibrozės tikimybe siejamos kaupiamosios 1 200–1 500 mg/m<sup>2</sup> dozės. Gydomo laikotarpiu turėtų būti reguliariai atliekami plaučių veiklos tyrimai (FVC, DLCO). Ypač didelė rizika kyla tiems pacientams, kurių maksimalus forsuočiai iškvėpto oro tūris (FVC) arba anglies monoksido pernašos faktorius (DLCO) prieš pradėdant gydymą siekia <70 proc. numatytos vertės.

Pacientų, kurie karmustinu buvo gydomi vaikystėje arba paauglystėje, populiacijoje aprašyti itin uždelstos plaučių fibrozės atvejai (išsivystė praėjus iki 17 metų po gydymo).

Ilgalaikio 17-os pacientų, kurie išgyveno po vaikystėje diagnozuoto galvos smegenų naviko, tolesnio stebėjimo duomenimis, aštuoni iš šių pacientų mirė nuo plaučių fibrozės. Du iš šių 8 pacientų mirė per pirmus 3 gydymo metus, kiti 6 mirė praėjus 8–13 metų po gydymo. Pacientų, kurie mirė vartodami vaistinį preparatą, amžiaus mediana siekė 2,5 metų (1–12 metų), o pacientų, kurie vartodami vaistinį preparatą išgyveno ilgą laiką, amžiaus mediana siekė 10 metų (5–16 metų). Visi pacientai, kurie gydymo laikotarpiu buvo jaunesni nei 5 metų, mirė nuo plaučių fibrozės; nei karmustino dozė, nei papildoma vinkristino dozė ar stuburo spindulinis gydymas neturėjo įtakos mirtinoms gydymo pasekmėms. Visiems kitiems išgyvenusiems pacientams, kuriuos buvo galima stebėti užbaigus gydymą, buvo diagnozuota plaučių fibrozė. Karmustinu negalima gydyti jaunesnių nei 18 metų vaikų ir paauglių (žr. 4.3 skirsnį).

Toksinio poveikio plaučiams atvejų nustatyta ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai; jis pasireiškė pneumonitu ir intersticine plaučių liga. Pneumonitas išsivysto, kai vaistinis preparatas vartojamas >450 mg/m<sup>2</sup> dozėmis, o intersticinė plaučių liga – taikant ilgalaikę terapiją, kai kaupiamoji dozė siekia > 1 400 mg/m<sup>2</sup>.

#### Emetogeninis potencialas

Kai vaistinio preparato dozės siekia >250 mg/m<sup>2</sup>, emetogeninis potencialas yra didelis, o kai jos siekia ≤250 mg/m<sup>2</sup> – didelis arba vidutinis. Pykinimas ir vėmimas būna stiprūs, prasideda praėjus 2–4 valandoms po infuzijos ir praeina po 4–6 valandų.

#### Toksinis poveikis inkstams

Toksinis poveikis yra retas, bet pasireiškia, kai kaupiamosios dozės siekia < 1 000 mg/m<sup>2</sup>.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema, nurodyta [V priede](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Pagrindinis apsinuodijimo simptomas yra kaulų čiulpų slopinimas. Be to, gali pasireikšti šios sunkios nepageidaujamos reakcijos: kepenų nekrozė, intersticinis pneumonitas, encefalomyelitas. Specialaus priešnuodžio nėra.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, alkilizuojančios medžiagos, nitrozošlapalai, ATC kodas – L01AD01.

#### Veikimo mechanizmas

Karmustinas yra ląstelės ciklo fazes veikiantis, nespecifinis nitrozošlapalų tipo antinavikinis vaistinis

preparatas, kuris veikdamas keliais principais citotoksiškai veikia naviką. Kaip alkilizuojanti medžiaga, karmustinas gali alkilinti reaktyvias nukleoproteinų paviršiaus zonas, taip sutrikdydamas DNR ir RNR sintezę bei DNR taisymą. Karmustinas gali suformuoti kryžmines jungtis tarp vijų, taip užkirsdamas kelią DNR replikacijai ir transkripcijai. Be to, žinoma, kad karmustinas karbamoilina lizino liekanas baltymų paviršiuje, taip negrįžtamai inaktyvindamas fermentus, įskaitant glutationo reduktazę. Apskritai, kalbant apie karmustino poveikį navikams, karbamoilinantį jo veikimas laikomas ne tokiu reikšmingu, kaip jo alkilinantį veikimas, bet karbamoilinimas gali padėti slopinti DNR taisymą.

#### Farmakodinaminis poveikis

Gali būti, kad karmustino antinavikinis ir toksinis poveikis pasireiškia dėl jo metabolitų. Karmustinas ir susiję nitrozošlapalai yra nestabilūs vandeniniuose tirpaluose ir spontaniškai skyla į reaktyvius tarpinius junginius, kurie gali alkilinti ir karbamoilinti. Manoma, kad antinavikinį karmustino poveikį lemia alkilinantys tarpiniai junginiai. Vis dėlto nuomonės dėl karbamoilinančių tarpinių junginių, kaip medžiagų, kurios lemia nitrozošlapalų biologinį poveikį, vaidmens išsiskiria. Viena vertus teigiama, kad jų karbamoilinantį veikimas – dėl slopinamojo poveikio DNR taisantiems fermentams – stiprina pirminių vaistinių preparatų citotoksines savybes. Kita vertus galvojama, kad karbamoilinantys junginiai gali lemti tam tikrus toksinius karmustino sukeltus reiškinius.

Dėl savo lipofiliškumo karmustinas lengvai prasiskverbia pro kraujo–galvos smegenų barjerą.

#### Vaikų populiacija

Karmustine medac negalima vartoti vaikams ir paaugliams dėl didelės toksinio poveikio plaučiams rizikos.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Pasiskirstymas

Į veną lašinamas karmustinas sparčiai skyla – po 15 minučių kraujyje nelieka nė kiek nesuskilusios medžiagos. Dėl gero tirpumo riebaluose ir nevykstančios jonizacijos esant fiziologiniam pH, karmustinas labai lengvai pereina kraujo–galvos smegenų barjerą. Radioaktyviųjų dalelių koncentracija cerebrospinaliniame skystyje yra bent 50 proc. didesnė už tuo pat metu nustatytą plazmoje. Karmustino kinetiką žmogaus organizme apibūdina dviejų kamerų modelis. Per 1 valandą į veną sulašinus karmustiną, jo koncentracija plazmoje mažėja dviem skirtingomis fazėmis.  $\alpha$  pusėjimo trukmė yra 1–4 minutės,  $\beta$  pusėjimo trukmė – 18–69 minutės.

#### Biotransformacija

Manoma, kad karmustino metabolitai lemia jo antinavikinį ir toksinį poveikį.

#### Eliminacija

Maždaug 60–70 proc. visos dozės pašalinama iš organizmo su šlapimu per 96 valandas, maždaug 10 proc. iškvepiama kaip CO<sub>2</sub>. Kas nutinka likusiai medžiagai daliai, nenustatyta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Žmonėms numatytą vaistinio preparato dozę atitinkančiomis dozėmis naudojamas karmustinas sukelia embriotoksinį ir teratogeninį poveikį žiurkėms ir embriotoksinį poveikį triušiams. Didesnėmis nei žmonėms numatyta dozėmis naudojamas karmustinas pakenkė žiurkių patinų vaisingumui. Klinikiniu požiūriu svarbiomis dozėmis naudojamas karmustinas kancerogeniškai veikė žiurkių ir pelių organizmą.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Milteliai

Pagalbinių medžiagų nėra.

### Tirpiklis

Bevandenis etanolis.

## **6.2 Nesuderinamumas**

Intraveninis tirpalas nestabilus polivinilo chlorido talpyklėse. Visi su karmustino infuziniu tirpalu besiliečiantys plastiko gaminiai (pvz., infuzijos rinkinys ir kt.) turi būti pagaminti iš polietileno plastiko be PVC; priešingu atveju reikėtų naudoti stiklo gaminius.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

### Neatidarytas flakonas

3 metai.

### Ištirpinus ir praskiedus vaistinį preparatą

Tirpalą reikėtų sulašinti per 3 valandas nuo vaistinio preparato ištirpinimo ir praskiedimo. Iki procedūros pabaigos tirpalas turėtų būti apsaugotas nuo šviesos.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C –8 °C).

Flakoną ir ampulę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir toliau praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

### Milteliai

Rudo I tipo hidrolizuoto stiklo flakonas (50 ml) su šviesiai pilku 20 mm skersmens bromobutilo gumos kamščiu, užsandarintas nuplėšiamu tamsiai raudonos spalvos aliuminio gaubteliu.

### Tirpiklis

Skaidraus I tipo stiklo ampulė (5 ml).

Vienoje pakuotėje yra vienas flakonas, kuriame yra 100 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui, ir viena ampulė su 3 ml tirpiklio.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Karmustino milteliuose infuzinio tirpalo koncentratui nėra konservantų ir šis vaistinis preparatas nėra skirtas naudoti kaip daugiadozis flakonas. Vaistinis preparatas turėtų būti tirpinamas ir toliau skiedžiamas aseptinėmis sąlygomis.

Šalčiu išdžiovintame preparate nėra konservantų ir jis tinkamas tik vienkartiniam vartojimui. Liofilizatas gali atrodyti kaip smulkūs milteliai, tačiau dėl šalčiu išdžiovintos masės mechaninio nestabilumo, ruošiant preparatą, liofilizatas gali pasidaryti sunkesnis ir labiau suokti į gumulėlius, palyginti su biriu liofilizatu. Susidariusi aliejinga plėvelė gali būti vaistinio preparato tirpimo požymis. Tokie vaistiniai preparatai netinkami vartoti dėl galimų temperatūros nukrypimų iki daugiau nei 30 °C. Šio vaistinio preparato nebegalima toliau vartoti. Esant abejonų, ar vaistinis preparatas tinkamai atšaldytas, reikėtų nedelsiant apžiūrėti visus dėžutėje esančius flakonus. Norint patikrinti, flakoną reikėtų apžiūrėti jį iškelus prieš ryškia šviesą.

### Miltelių infuzinio tirpalo koncentratui tirpinimas ir skiedimas

Pirminėje pakuotėje (rudo stiklo flakone) ištirpdykite karmustino flakono turinį (100 mg miltelių)

naudodami pridedamus 3 ml steriliai šaltai laikyto tirpiklio su etanoliu. Prieš suleidžiant sterilų injekcinį vandenį, karmustinas turi būti visiškai ištirpęs etanolyje.

Tada aseptinėmis sąlygomis į alkoholio tirpalą suleiskite 27 ml sterilaus injekcinio vandens. 30 ml pradinio tirpalo reikia gerai išmaišyti. Pagal rekomendacijas paruošus vaistinį preparatą, gaunamas skaidrus bespalvis arba gelsvas pradinis tirpalas.

30 ml pradinio tirpalo reikia nedelsiant praskiesti, tuos 30 ml pradinio tirpalo suleidžiant į 500 ml gliukozės 50 mg/ml (5 %) tirpalo arba 500 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo stiklo talpyklėje. Prieš lašinant į veną, 530 ml praskiesto tirpalo (t. y. vartoti paruošto tirpalo) reikėtų maišyti bent 10 sekundžių. Vartoti paruoštą tirpalą reikėtų sulašinti į veną per 1–2 valandas ir procedūrą reikėtų užbaigti per 3 valandas po vaistinio preparato paruošimo.

Infuzija turėtų būti atliekama naudojant infuzijos rinkinį iš polietileno be PVC.

Lašinant vaistinį preparatą į veną naudojama talpyklė turi būti pagaminta iš tinkamo stiklo. Be to, vartoti paruoštas tirpalas turi būti apsaugotas nuo šviesos (pvz., vartoti paruošto tirpalo talpyklę apvyniojant aliuminio folija) ir geriausia jį laikyti ne aukštesnėje nei 20 °C – 22 °C temperatūroje, nes esant aukštesnei temperatūrai, karmustinas sparčiau skyla.

Carmustine medac sulašinus į veną per trumpesnę laiką, pacientui gali pasireikšti intensyvus deginimo pojūtis ir skausmas injekcijos vietoje (žr. 4.2 skyrių).

Būtina laikytis gairių dėl saugaus antinavikinių vaistų tvarkymo ir šalinimo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą arba atliekas reikia utilizuoti laikantis vietos reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vokietija  
Tel.: +49 4103 8006-0  
Faksas: +49 4103 8006-100  
El. paštas: contact@medac.de

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1278/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2018 m. liepos 19 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gegužės 5 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Carmustine medac 100 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui  
karmustinas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename flakone su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui yra 100 mg karmustino.  
Ištirpinus miltelius ir praskiedus tirpalą, viename tirpalo mililitre yra 3,3 mg karmustino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Etanolis. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas, kuriame yra 100 mg miltelių  
1 ampulė, kurioje yra 3 ml tirpiklio

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus ir praskiedus, leisti į veną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksiškas. Vaistą ruoškite atsargiai. Venkite odos sąlyčio su infuzinio tirpalo koncentratu.  
Gali sukelti apsigimimus.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Ištirpinus / praskiedus. Paruošto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai.

Flakoną ir ampulę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Būtina laikytis gairių dėl saugaus antinavikinių vaistų šalinimo.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1278/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – DVIMATIS BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **MILTELIŲ FLAKONAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Carmustine medac 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

karmustinas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename flakone su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui yra 100 mg karmustino. Paruošto ir praskiesto tirpalo viename mililitre yra 3,3 mg karmustino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
100 mg

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus ir praskiedus, leisti į veną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksiškas. Vaistą ruoškite atsargiai. Venkite odos sąlyčio su infuzinio tirpalo koncentratu. Gali sukelti apsigimimus.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Būtina laikytis gairių dėl saugaus antinavikinių vaistų šalinimo.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1278/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – DVIMATIS BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ**  
**TIRPIKLIO AMPULĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Tirpiklis vaistui Carmustine medac  
bevandenis etanolis  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Naudoti tik ištirpinimo tikslais

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

3 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Carmustine medac 100 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui karmustinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Carmustine medac ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Carmustine medac
3. Kaip vartoti Carmustine medac
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Carmustine medac
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Carmustine medac ir kam jis vartojamas

Carmustine medac – tai vaistas, kurio sudėtyje yra karmustino. Karmustinas priskiriamas prie priešvėžinių vaistų, vadinamų nitrozošlapalais, kurie veikdami sulėtina vėžinių ląstelių augimą.

Vartojamas vienas arba kartu su kitais antinavikiniais vaistais ir (arba) terapinėmis priemonėmis (spinduline terapija, chirurginiu gydymu), karmustinas skirtas suaugusiesiems, gydant šiuos piktybinius navikus:

- galvos smegenų navikus (glioblastomą, smegenų kamieno gliomą, meduloblastomą, astrocitomą ir ependimomą), galvos smegenų metastazes;
- ne Hodžkino limfomą ir Hodžkino ligą, kai skiriamas kaip antrinės terapijos vaistas;
- virškinimo trakto arba virškinimo sistemos navikus;
- piktybinę melanomą (odos vėžį);
- piktybines kraujosligas (Hodžkino ligą / ne Hodžkino limfomą), kai skiriamas kaip parengiamasis gydymas prieš autologinę kraujodaros progenitorinių ląstelių transplantaciją HPCT).

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Carmustine medac

##### Carmustine medac vartoti negalima:

- jeigu yra alergija karmustinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu dėl chemoterapijos arba kitų priežasčių jums pasireiškia kraujo ląstelių formavimosi kaulų čiulpuose slopinimas ir dėl to sumažėjęs trombocitų, baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) arba raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų) skaičius;
- jeigu jums diagnozuotas aukštesnio laipsnio inkstų veiklos sutrikimas;
- vaikams ir paaugliams;
- jeigu maitinate krūtimi.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Carmustine medac, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Pagrindinis šio vaisto šalutinis poveikis yra uždelstas kaulų čiulpų slopinimas, kuris gali pasireikšti nuovargiu, odos ir gleivinių kraujavimu, taip pat infekcijomis ir karščiavimu dėl kraujo pakitimų. Todėl, sulašinus šio vaisto, jūsų gydytojas bent 6 savaites kas savaitę atliks tyrimus kraujo ląstelių skaičiui įvertinti. Taikant gydymą rekomenduojamomis dozėmis, gydymo Carmustine medac kursas nebus kartojamas dažniau nei kas šešias savaites. Vaisto dozė priklausys nuo kraujo ląstelių skaičiaus.

Prieš pradėdant gydymą, jums bus atliekami kepenų, plaučių ir inkstų veiklos tyrimai, o gydymo laikotarpiu bus reguliariai tikrinama jų veikla.

Kadangi Carmustine medac vartojimas gali sukelti plaučių audinio pažeidimus, prieš pradėdant gydymą bus atliktas krūtinės srities rentgenologinis tyrimas ir plaučių veiklos tyrimai (taip pat žr. skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Gydymas didelėmis Carmustine medac dozėmis (iki 600 mg/m<sup>2</sup>) taikomas tik kartu su vėlesne kamieninių ląstelių transplantacija. Dėl tokios padidintos dozės gali padažnėti ir sustiprėti toksinis poveikis plaučiams, inkstams, kepenims, širdžiai ir virškinimo traktui, taip pat išaugti infekcijų ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimų (sumažėjusio kalio, magnio, fosfato kiekio kraujyje) rizika.

Gydant chemoterapiniais vaistais, gali pasireikšti gydymo nepageidaujama reakcija – skrandžio skausmas (neutropeninis enterokolitas).

Jūsų gydytojas pasikalbės su jumis apie plaučių audinio pažeidimų ir alerginių reakcijų galimybę bei jų simptomus. Jeigu jums pasireikštų tokie simptomai, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją (žr. 4 skyrių).

### **Skyrimas vaikams ir paaugliams;**

Carmustine medac negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Carmustine medac**

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galbūt vartosite kitus vaistus, įskaitant ir nereceptinius, pvz.:

- fenitoiną (vartojamas sergant epilepsija);
- deksametazoną (vartojamas kaip imunosupresantas ir vaistas nuo uždegimo);
- cimetidiną (vartojamas esant skrandžio veiklos sutrikimams, pvz., sutrikus virškinimui);
- digoksiną (vartojamas sutrikus širdies ritmui);
- melfalaną (vaistas nuo vėžio).

### **Carmustine medac ir alkoholis**

Šiame vaiste esantis alkoholio kiekis gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

#### Nėštumas ir vaisingumas

Carmustine medac negalima vartoti nėštumo metu, nes jis gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui. Todėl paprastai šis vaistas neturėtų būti skiriamas nėščiosioms. Jeigu vaistas vartojamas nėštumo laikotarpiu, pacientė turi žinoti apie galimą pavojų dar negimusiam kūdikiui. Vaisingo amžiaus moterims patariama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, kad jos nepastotų gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo.

Pacientai vyrai turėtų gydymo Carmustine medac laikotarpiu ir bent 6 mėnesius po gydymo naudoti tinkamas kontracepcijos priemones, kad jų partnerės nepastotų.

#### Žindymas

Vartojant šį vaistą ir iki 7 dienų po gydymo negalima žindyti. Pavojaus žindomam naujagimiui / kūdikiui negalima atmesti.



### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Carmustine medac gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Prieš vairuodami, naudodami įrankius ar valdydami mechanizmus, turite pasitarti su savo gydytoju, nes šiame vaiste esantis alkoholio kiekis gali pakenkti jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

### **Carmustine medac sudėtyje yra etanolio (alkoholio)**

Viename šio vaisto flakone yra 2,4 g alkoholio (etanolio), t. y. 25,92 g vienoje didžiausioje dozėje. Didžiausioje šio vaisto dozėje (600 mg/m<sup>2</sup> suaugusiajam, sveriančiam 70 kg) esantis alkoholio kiekis atitinka 648 ml alaus arba 259 ml vyno.

Šiame vaiste esantis alkoholio kiekis gali turėti įtakos jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, nes jis gali paveikti jūsų reakciją ir gebėjimą priimti sprendimus.

Jeigu sergate epilepsija ar kepenų ligomis, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Šiame vaiste esantis alkoholio kiekis gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui. Jeigu vartojate kitus vaistus, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu turite priklausomybę nuo alkoholio, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

## **3. Kaip vartoti Carmustine medac**

Carmustine medac jums į veną visada lašins sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistais patirties.

### **Suaugusieji**

Dozė apskaičiuojama atsižvelgiant į paciento medicininę būklę, pagal jo kūno apimtį ir atsaką į gydymą. Paprastai vaistas lašinamas į veną bent kas 6 savaites. Rekomenduojama Carmustine medac dozė, kai šis vaistinis preparatas vartojamas kaip vienintelis vaistas ir juo gydomi anksčiau negydyti pacientai, yra 150–200 mg/m<sup>2</sup> į veną kas 6 savaites. Šią vaisto dozę galima suleisti vienu sykiu arba ją padalijus į kasdienes infuzijas, pvz., po 75–100 mg/m<sup>2</sup> dvi dienas iš eilės. Taip pat Carmustine medac dozė priklausys nuo to, ar šis vaistas vartojamas kartu su kitais priešvėžiniais vaistais, ar ne.

Dozės bus koreguojamos pagal jūsų atsaką į gydymą.

Rekomenduojama Carmustine medac dozė, jį skiriant kartu su kitais chemoterapiniais vaistais prieš autologinę kraujodaros progenitorinių ląstelių transplantaciją, yra 300–600 mg/m<sup>2</sup>, suleidžiant vaistą į veną.

Siekiant išvengti toksinio poveikio kaulų čiulpams, jums bus dažnai atliekami tyrimai kraujo ląstelių skaičiui įvertinti ir, esant būtinybei, paskirta vaisto dozė bus tikslinama.

### **Vartojimo būdas**

Ištirpintas ir praskiestas Carmustine medac sulašinamas į veną per 1–2 valandas, vaistą saugant nuo šviesos. Vaistas turėtų būti sulašintas į veną ne greičiau kaip per vieną valandą, kad būtų išvengta deginimo pojūčio ir skausmo toje vietoje, kurioje įvesta infuzinės sistemos adata. Procedūros metu vieta, kurioje įvesta infuzinės sistemos adata, bus stebima.

Gydymo trukmę nustato gydytojas ir kiekvieno paciento atveju ji gali būti skirtinga.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Carmustine medac dozę**

Kadangi šį vaistą jums į veną lašins gydytojas arba slaugytojas, mažai tikėtina, kad jums bus sulašinta

netinkama vaisto dozė. Pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu iškiltų abejonių dėl jums į veną sulašinto vaisto kiekio.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu jums pasireiškė bent vienas iš toliau nurodytų reiškinių:**

Staiga prasidėjęs švokštimas, kvėpavimo sunkumai, akių vokų, veido ar lūpų patinimas, išbėrimas ar niežėjimas (ypač jei niežti visą kūną) ir pojūtis, kad tuoj nualpsite. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymiai.

#### **Carmustine medac gali sukelti toliau nurodytus šalutinio poveikio reiškinius:**

##### **Labai dažni** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10)

- uždelstas kaulų čiulpų slopinimas (sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius kaulų čiulpuose), dėl kurio sumažėjus baltųjų kraujo ląstelių skaičiui, padidėja infekcijų pavojus;
- ataksija (sutrikęs valingas raumenų judesių koordinavimas);
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- laikinas akių paraudimas, miglotas matymas dėl rainelės kraujavimo;
- hipotenzija (sumažėjęs kraujospūdis);
- flebitas (venų uždegimas), siejamas su skausmo, tinimo, raudonio, jautrumo pasireiškimu;
- kvėpavimo sistemos veiklos sutrikimai (su plaučiais susiję sutrikimai) su kvėpavimo sunkumais. Šis vaistas gali sukelti sunkius plaučių audinio pažeidimus (jie gali būti mirtini). Plaučių audinio pažeidimai gali išsivystyti praėjus keleriems metams po gydymo. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu jums pasireiškė bent vienas iš šių simptomų: dusulys, nuolatinis kosulys, skausmas krūtinės srityje, nuolatinis silpnumas ir (arba) nuovargis;
- stiprus pykinimas ir vėmimas;
- kai vaistas vartojamas ant odos – odos uždegimas (dermatitas);
- vaistui atsitiktinai patekus ant odos, gali pasireikšti laikina hiperpigmentacija (odos ploto ar nagų patamsėjimas).

##### **Dažni** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- ūminė leukemija ir kaulų čiulpų displazija (kaulų čiulpų vystymosi patologija). Gali pasireikšti tokie simptomai: dantenu kraujavimas, kaulų skausmas, karščiavimas, dažnos infekcijos, dažnas ar stiprus kraujavimas iš nosies, gumbeliai dėl padidėjusių limfmazgių kaklo, pažastų, pilvo ar kirkšnių srityje, blyški oda, oro trūkumas, silpnumas, nuovargis ar bendras energijos sumažėjimas;
- mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas kraujyje);
- encefalopatija (smegenų sutrikimas). Gali pasireikšti šie simptomai: tam tikros srities raumenų silpnumas; nesugebėjimas priimti teisingų sprendimų arba sumažėjusi koncentracija, nevalingas trūkčiojimas, drebėjimas, sunkumo jausmas kalbant arba ryjant, traukuliai;
- anoreksija;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- burnos gleivinės ir lūpų uždegimas;
- grįžtamasis toksinis poveikis kepenims, kai skiriamos didelės vaisto dozės. Tai gali sukelti kepenų fermentų ir bilirubino kiekio padidėjimą (nustatoma kraujo tyrimais);
- alopecija (plaukų slinkimas);
- odos raudonis;
- reakcijos injekcijos vietoje.

**Reti** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000)

- venų okliuzinė liga (progresuojantis venų užsikimšimas), kai užkemšamos labai mažos (mikroskopinės) kepenų venos. Gali pasireikšti tokie simptomai: skysčių kaupimasis pilve, blužnies padidėjimas, gausus kraujavimas iš stemplės, pageltusi oda ir akių obuoliai;
- intersticinės fibrozės sukelti kvėpavimo sunkumai (vartojant mažesnes dozes);
- inkstų veiklos sutrikimai;
- ginekomastija (vyrų krūtų padidėjimas).

**Dažnis nežinomas** (pagal turimus duomenis negali būti įvertintas)

- raumenų skausmas;
- traukuliai, įskaitant *status epilepticus*
- audinių pažeidimas dėl vaisto pratekėjimo toje vietoje, kurioje įvesta infuzinės sistemos adata;
- bet kokie infekcijos požymiai;
- nevaisingumas;
- nustatyta, kad karmustinas neigiamai veikia dar negimusio kūdikio vystymąsi;
- elektrolitų sutrikimai (ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimai (sumažėjęs kalio, magnio, fosfato kiekis kraujyje).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Carmustine medac**

Už šio vaisto laikymo sąlygas bus atsakingas jūsų gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Etiketėje ir ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C –8 °C).

Flakoną ir ampulę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### Ištirpinus ir praskiedus vaistą

Ištirpintas Carmustine medac išlieka stabilus 3 valandas, jei laikomas stiklinėje talpyklėje, apsaugotas nuo šviesos.

Tirpalą reikėtų sulašinti per 3 valandas nuo vaisto tirpinimo ir praskiedimo. Iki procedūros pabaigos tirpalas turėtų būti apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Carmustine medac sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra karmustinas.  
Kiekviename flakone su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui yra 100 mg karmustino. Paruošto ir praskiesto tirpalo viename mililitre yra 3,3 mg karmustino.
- Pagalbinės medžiagos
  - Milteliai: pagalbinių medžiagų nėra.
  - Tirpiklis: bevandenis etanolis.

### **Carmustine medac išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Carmustine medac – tai milteliai ir tirpiklis, iš kurių ruošiamas koncentratas infuziniam tirpalui.

Milteliai – tai balti arba beveik balti milteliai rudo stiklo flakone.

Tirpiklis – bespalvis skaidrus skystis skaidraus stiklo ampulėje.

Vienoje Carmustine medac pakuotėje yra vienas stiklo flakonas su 100 mg miltelių ir viena stiklo ampulė su 3 ml tirpiklio.

### **Registruotojas ir gamintojas**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vokietija

Tel.: +49 4103 8006-0

Faksas: +49 4103 8006-100

El. paštas: contact@medac.de

### **Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

#### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/ema/>.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

*Ši informacija – tai šiuo metu patvirtinta preparato charakteristikų santrauka pagrįstas trumpas ruošimo ir (arba) tvarkymo procedūrų, nesuderinamumo, vaistinio preparato dozavimo, perdozavimo arba stebėjimo priemonių ir laboratorinių tyrimų aprašymas.*

Carmustine medac milteliuose infuzinio tirpalo koncentratui nėra konservantų ir šis vaistinis preparatas nėra skirtas naudoti kaip daugiadozis flakonas. Vaistinis preparatas turėtų būti tirpinamas ir toliau skiedžiamas aseptinėmis sąlygomis.

Laikantis rekomenduojamų laikymo sąlygų, galima išvengti preparato skilimo neatidarytame flakone iki ant pakuotės nurodytos tinkamumo datos.

Šalčiu išdžiovintame vaistiniame preparate nėra konservantų ir jis tinkamas tik vienkartiniam vartojimui. Liofilizatas gali atrodyti kaip smulkūs milteliai, tačiau dėl šalčiu išdžiovintos masės mechaninio nestabilumo, ruošiant vaistinį preparatą, liofilizatas gali pasidaryti sunkesnis ir labiau sušokti į gumulėlius, palyginti su biriu liofilizatu. Susidariusi aliejinga plėvelė gali būti vaistinio preparato tirpimo požymis. Tokie vaistiniai preparatai netinkami vartoti dėl galimų temperatūros nukrypimų iki daugiau nei 30 °C. Šio vaistinio preparato nebegalima toliau vartoti. Esant abejonių, ar vaistinis preparatas tinkamai atšaldytas, reikėtų nedelsiant apžiūrėti visus dėžutėje esančius flakonus. Norint patikrinti, flakoną reikėtų apžiūrėti jį iškelus prieš ryškią šviesą.

#### **Miltelių infuzinio tirpalo koncentratui tirpinimas ir skiedimas**

Pirminėje pakuotėje (rudo stiklo flakone) ištirpdykite 100 mg karmustino miltelių infuzinio tirpalo koncentratui, naudodami pridėdamus 3 ml steriliai šaltai laikyto tirpiklio su etanolu. Prieš suleidžiant sterilų injekcinį vandenį, karmustinas turi būti visiškai ištirpęs etanolyje. Tada aseptinėmis sąlygomis į alkoholio tirpalą suleiskite 27 ml steriliaus injekcinio vandens. 30 ml pradinio tirpalo reikia gerai

išmaišyti. Pagal rekomendacijas paruošus vaistinį preparatą, gaunamas skaidrus bespalvis arba gelsvas pradinis tirpalas.

30 ml pradinio tirpalo reikia nedelsiant praskiesti, tuos 30 ml pradinio tirpalo suleidžiant į 500 ml gliukozės 50 mg/ml (5 %) tirpalo arba 500 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo stiklo talpyklėje. Prieš lašinant į veną, 530 ml praskiesto tirpalo (t. y. vartoti paruošto tirpalo) reikėtų maišyti bent 10 sekundžių.

#### Vartoti paruošto infuzinio tirpalo pH ir osmoliariškumas

pH 4,0–5,0 ir 385–397 mOsm/l (praskiedus gliukozės 50 mg/ml [5 %] injekciniame tirpale) ir  
pH 4,0–6,8 ir 370–378 mOsm/l (praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml [0,9 %] injekciniame tirpale).

#### Vartojimo metodas

Paruoštas ir praskiestas tirpalas (t. y. vartoti paruoštas tirpalas) turi būti leidžiamas į veną ir turėtų būti sulašintas per 1–2 valandų laikotarpį, o procedūrą reikėtų užbaigti per 3 valandas po vaistinio preparato ištirpinimo (praskiedimo). Infuzija turėtų būti atliekama naudojant infuzijos rinkinį iš polietileno be PVC.

Lašinant vaistinį preparatą į veną naudojama talpyklė turi būti pagaminta iš tinkamo stiklo. Be to, vartoti paruoštas tirpalas turi būti apsaugotas nuo šviesos (pvz., naudoti paruošto tirpalo talpyklę apvyniojant aliuminio folija) ir geriausia jį laikyti ne aukštesnėje nei 20–22 °C temperatūroje, nes esant aukštesnei temperatūrai, karmustinas sparčiau skyla.

Infuzija turėtų būti atliekama naudojant infuzijos rinkinį iš polietileno be PVC.

Carmustine medac sulašinus į veną per trumpesnę laiką, pacientui gali pasireikšti intensyvus deginimo pojūtis ir skausmas injekcijos vietoje. Procedūros metu reikėtų stebėti vietą, kurioje įvesta infuzinės sistemos adata.

Būtina laikytis gairių dėl saugaus antinavikinių vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo.

#### Dozavimas ir laboratoriniai tyrimai

##### Pirminės dozės

Rekomenduojama Carmustine medac dozė, kai šis vaistinis preparatas vartojamas kaip vienintelis vaistinis preparatas ir juo gydomi anksčiau negydyti pacientai, yra 150–200 mg/m<sup>2</sup> į veną kas 6 savaites. Šią vaistinio preparato dozę galima suleisti vienu sykiu arba ją padalijus į kasdienes infuzijas, pvz., po 75–100 mg/m<sup>2</sup> dvi dienas iš eilės.

Kai Carmustine medac vartojamas kartu su kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais arba juo gydomi pacientai, kurių kaulų čiulpų rezervas išsekęs, vaistinio preparato dozes reikėtų koreguoti pagal paciento hematologines charakteristikas taip, kaip nurodyta toliau.

##### Stebėjimas ir tolesnės dozės

Pakartotinio gydymo Carmustine medac kurso negalima taikyti, kol iki priimtino lygio neatsistato cirkuliuojantys kraujo elementai (trombocitų skaičius – daugiau kaip 100 000/mm<sup>3</sup>, leukocitų skaičius – daugiau kaip 4 000/mm<sup>3</sup>); paprastai tai įvyksta per šešias savaites. Dėl uždelsto hematologinio toksiškumo reikėtų dažnai tikrinti kraujo ląstelių skaičių ir pakartotinius gydymo kursus taikyti praėjus ne mažiau kaip šešioms savaitėms.

Taikant tiek monoterapiją, tiek sudėtinę terapiją, kai Carmustine medac vartojamas kartu su kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais, suleidus pirminę vaistinio preparato dozę, tolesnes jo dozes reikėtų koreguoti atsižvelgiant į paciento hematologinį atsaką į ankstesnę dozę. Toliau pateiktas planas siūlomas kaip rekomendacija dėl dozių koregavimo.

<i>Nadyras po ankstesnės dozės</i>		<i>Ankstesnės dozės procentinė dalis, kurią reikėtų suleisti</i>
<i>Leukocitai/mm<sup>3</sup></i>	<i>Trombocitai/mm<sup>3</sup></i>	
>4 000	>100 000	100%
3 000–3 999	75 000–99 999	100%
2 000–2 999	25 000–74 999	70%
<2 000	<25 000	50%

Tais atvejais, kai leukocitų ir trombocitų nadyras po pirminės dozės yra nurodytas skirtingose eilutėse (pvz., leukocitai >4 000, o trombocitai <25 000), reikėtų naudoti mažiausią ankstesnės dozės procentinę dalį (pvz., jeigu trombocitų yra <25 000, reikėtų suleisti ne daugiau kaip 50 proc. ankstesnės dozės).

Karmustino terapijos taikymo laikotarpis neapribotas. Jeigu navikas išlieka neišgydomas arba pasireiškia tam tikros sunkios ar netoleruojamos nepageidaujamos reakcijos, karmustino terapiją būtina nutraukti.

#### Parengiamasis gydymas prieš autologinę kraujodaros progenitorinių ląstelių transplantaciją

Karmustinas skiriamas kartu su kitais chemoterapiniais vaistais pacientams, sergantiems piktybinėmis hematologinėmis ligomis, prieš autologinę kraujodaros progenitorinių ląstelių transplantaciją, suleidžiant į veną 300–600 mg/m<sup>2</sup> dozę.

#### Ypatingos populiacijos

##### Vaikų populiacija

Dėl susirūpinimą keliančių saugumo klausimų karmustino negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams.

##### Senyvi pacientai

Apskritai, gydant senyvus pacientus, vaistinio preparato dozę reikėtų parinkti atsargiai, –paprastai gydymą reikėtų pradėti nuo mažiausios vertės vaistinio preparato dozės intervale, atsižvelgiant į tai, kad šių pacientų populiacijoje dažnesni sutrikusios kepenų, inkstų ar širdies veiklos atvejai, taip pat į gretutines ligas bei gydymą kitais vaistiniais preparatais. Kadangi senyvi pacientai dažniau turi inkstų veiklos sutrikimų, reikėtų atsargiai parinkti vaistinio preparato dozę; taip pat reikėtų tikrinti glomerulų filtracijos greitį ir pagal jį sumažinti vaistinio preparato dozę.

##### Sutrikusi inkstų veikla

Jeigu pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, glomerulų filtracijos greitis sumažėjęs, Carmustine medac dozę reikėtų sumažinti.

#### Suderinamumas / nesuderinamumas su talpyklėmis

Intraveninis tirpalas nestabilus polivinilo chlorido talpyklėse. Visi su karmustino infuziniu tirpalu besiliečiantys plastiko gaminiai (pvz., infuzijos rinkinys ir kt.) turi būti pagaminti iš polietileno plastiko be PVC; priešingu atveju reikėtų naudoti stiklo gaminius.