

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Carmustine medac 100 mg trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg carmustine.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6), ml wiehed ta' soluzzjoni fih 3.3 mg carmustine.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Kull ampolla ta' solvent fiha 3 ml ta' ethanol anhydrous (li huwa ekwivalenti għal 2.37 g).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab: abjad sa kważi abjad jew *lyophilisate*.

Solvent: likwidu ċar bla kulur.

Il-pH u l-osmolarity ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni lesti għall-użu huma:

pH 4.0 sa 5.0 u 385-397mOsm/l (jekk jiġu dilwiti f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/ml [5 %] ta' *glucose*), u

pH 4.0 sa 6.8 u 370-378mOsm/l (jekk jiġu dilwiti f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml [0.9 %] ta' *sodium chloride*).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Carmustine huwa indikat f' adulti fin-neoplażmi malinni li ġejjin bħala aġent waħdieni jew f' kombinazzjoni ma' aġenti antineoplastiċi oħra u/jew miżuri terapewtiċi oħra (radjoterapija, kirurġija):

- Tumuri fil-moħħ (*glioblastoma, Brain-stem gliomas, medulloblastoma, astrocytoma and ependymoma*), metastasi tal-moħħ
- Terapija sekondarja fil-limfoma mhux ta' Hodgkin u fil-marda ta' Hodgkin
- Tumuri tal-passaġġ gastro-intestinali,
- Melanoma malinna flimkien ma' prodotti mediċinali antineoplastiċi oħra
- Bħala trattament tal-ikkundizzjonar qabel it-trapjant taċ-ċelluli proġenituri ematopojetici awtologi (HPCT, *haematopoietic progenitor cell transplantation*) f' mard ematologiku b' tumuri malinni (il-marda ta' Hodgkin / limfoma mhux ta' Hodgkin).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Carmustine medac għandu jingħata biss minn speċjalisti esperjenzati fil-qasam tal-kimoterapija u taht superviżjoni medika xierqa

## Požoloġija

### Doži inizjali

Id-doża rakkomandata ta' Carmustine medac bhala aġent uniku f'pazjenti li ma kinux trattati qabel hija ta' bejn 150 u 200 mg/m<sup>2</sup> mogħtija ġol-vina kull sitt ġimgħat. Din tista' tingħata bhala doża wahda jew tinqasam f'infużjonijiet kuljum bhala pereżempju 75 sa 100 mg/m<sup>2</sup> mogħtijin fuq jumejn suċċessivi.

Meta Carmustine medac jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali majelosuppressivi oħra jew f'pazjenti li jkollhom riżerva dgħajfa ta' mudullun, id-doži għandhom jiġu aġġustati skont il-profil ematoloġiku tal-pazjent kif muri hawn taht.

### Monitoraġġ u doži sussegwenti

Kors ripetut ta' Carmustine medac ma għandux jingħata qabel ma l-elementi li jiċċirkolaw fid-demmi jirritornaw għal livelli aċċettabbli (pjastrini 'l fuq minn 100,000/mm<sup>3</sup>, lewkoċiti 'l fuq minn 4,000/mm<sup>3</sup>), u dan ikun ġeneralment fi żmien sitt ġimgħat. L-għadd tad-demmi għandu jiġi mmonitorjat ta' spiss u ma għandhomx jingħataw korsijiet ripetuti qabel sitt ġimgħat minhabba tossiċità ematoloġika mdewma.

Id-doži sussegwenti għad-doża inizjali għandhom jiġu aġġustati skont ir-rispons ematoloġiku tal-pazjent għad-doża preċedenti, kemm fil-monoterapija kif ukoll f'terapija kkumbinata ma' prodotti mediċinali majelosuppressivi oħrajn. L-iskeda li ġejja hija rakkomandata bhala gwida għall-aġġustament tad-doża:

Tabella 1.

<i>In-nadir wara d-doża ta' qabel</i>		<i>Perċentwal mid-doża ta' qabel li għandha tingħata</i>
<i>Lewkoċiti/mm<sup>3</sup></i>	<i>Pjastrini/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%

F'każijiet fejn in-nadir wara d-doża inizjali ma jaqax fl-istess ringiela għal-lewkoċiti u l-pjastrini (pereżempju, lewkoċiti >4,000 u pjastrini <25,000) għandu jintuża l-valur li jingħata l-aktar perċentwal baxx mid-doża ta' qabel (pereżempju, pjastrini <25,000 mela għandu jingħata massimu ta' 50 % mid-doża ta' qabel).

Ma jeżistux limiti għall-perjodu ta' applikazzjoni tat-terapija b'carmustine. F'każ li t-tumur jibqa' ma jitfejjaqx jew li jirriżultaw xi reazzjonijiet avversi serji jew intollerabbli, it-terapija b'carmustine għandha titwaqqaf.

### *Trattament tal-ikkundizzjonar qabel l-HPCT*

Carmustine jingħata flimkien ma' aġenti kimoterapewtiċi oħrajn f'pazjenti b'mard ematoloġiku b'tumuri malinni qabel l-HPCT f'doża ta' 300 – 600 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Popolazzjoni pedjatrika

Carmustine huwa kontraindikant fit-tfal u fl-adoloxxenti taht it-18-il sena (ara sezzjoni 4.3).

#### Pazjenti anzjani

B'mod ġenerali, l-għażla tad-doża għal pazjent anzjan għandha tkun wahda kawta, li ġeneralment tibda mil-livell il-baxx tal-firxa tad-dożaġġ, li tirrifletti l-frekwenza oġhla ta' funzjoni epatika, tal-kliewi jew kardijaka mnaqqsa, u tikkunsidra mard ieħor fl-istess hin jew terapija bi prodotti mediċinali oħrajn. Minhabba li huwa aktar probabbli li l-pazjenti anzjani jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, l-għażla tad-doża għandha tittiehed b'mod kawt u r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari għandha tiġi mmonitorjata u d-doża mnaqqsa skontha.

### Indeboliment tal-kliewi

Għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, id-doża ta' Carmustine medac għandha titnaqqas jekk ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari hija mnaqqsa.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Carmustine medac huwa għal użu għal gol-vini wara li jsiru rikostituzzjoni u aktar dilwizzjoni.

Billi t-trab jiġi rikostitwit mas-solvent provdut, għandha tiġi ppreparata soluzzjoni billi jizdied 27 ml ieħor ta' ilma għall-injezzjonijiet. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, kif inhuma rakkomandati, jirriżultaw f' soluzzjoni ewlenija (*stock solution*) ċara li tista' tkun bla kulur sa isfar ċar u li għandha tkompli tiġi dilwita b'500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) ta' *sodium chloride* jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/ml (5 %) ta' *glucose*.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni lesta għall-użu li tirriżulta għandha mbagħad tingħata immedjatament permezz ta' dripp għal gol-vini fuq perjodu ta' bejn siegħa u sagħtejn protetta mid-dawl. It-tul tal-infużjoni ma għandux ikun ta' anqas minn siegħa, inkella din twassal għal hruq u wġiġh fil-parti injettata. Il-parti injettata għandha tiġi mmonitorjata waqt l-għoti.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal nitrosoureas oħrajn jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Nuqqas sever ta' mudullun.
- Indeboliment tal-kliewi sever (l-aħħar stadju).
- Tfal u adolexxenti
- Treddiġh.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

It-tossicità pulmonari kkaratterizzata minn infiltrati pulmonari u/jew fibrozi ġiet irrappurtata li sseħħ fi frekwenza li tlaħhaq sat-30 %. Din tista' tiġi fi żmien tliet snin minn meta tittiehed it-terapija u jidher li hija relatata mad-doża, b'dozi kumulattivi ta' 1,200-1,500 mg/m<sup>2</sup> jiġu assoċjati ma' probabbiltà miżjuda ta' fibrozi fil-pulmun. Il-fatturi ta' riskju jinkludu t-tipjip, il-preżenza ta' kondizzjoni respiratorja, anormalitajiet radjografiċi li jkunu jeżistu minn qabel, irradjazzjoni toraċika sekwenzjali jew fl-istess ħin u assoċjazzjoni ma' aġenti oħrajn li jikkawżaw ħsara fil-pulmun. Studji dwar il-funzjoni pulmonari tal-linja bażi u X-ray tas-sider għandhom isiru flimkien ma' testijiet frekwenti tal-funzjoni pulmonari waqt it-trattament. Pazjenti b'linja bażi ta' inqas minn 70 % tal-kapaċità vitali forzata (*forced vital capacity* - FVC) imbassra jew tal-kapaċità ta' diffużjoni tal-monossidu tal-karbonju (*carbon monoxide diffusing capacity* - DLCO) huma f'riskju partikolari.

Ġie rrapportat riskju akbar ta' tossicitajiet pulmonari b'trattament li jinkludi korsijiet tal-ikkundizzjonar u HPCT fin-nisa. S'issa, dan ir-riskju miżjud ġie deskritt għat-trattament innifsu li jinkludi korsijiet tal-ikkundizzjonar mingħajr carmustine (eż. TBI jew busulfan-cyclophosphamide) jew b'carmustine (BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine u melphalan jew CBV: cyclophosphamide, carmustine u etoposide).

Intwera li terapija b'doża għolja ta' carmustine (speċjalment b'600 mg/m<sup>2</sup>) qabel trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetiči żżid ir-riskju tal-inċidenza u tas-severità ta' tossicitajiet pulmonari. Għalhekk, f'pazjenti b'riskji għal tossicitajiet pulmonari oħra, l-użu ta' carmustine jeħtieġ li jintiżen kontra r-riskji.

B'terapija b'doża għolja ta' carmustine, ir-riskju u s-severità ta' infezzjonijiet, ta' tossicità kardijaka, epatika, gastro-intestinali, u renali, ta' mard tas-sistema nervuża u anormalitajiet tal-elettroliti (ipokalemija, ipomanjesemija u ipofosfatemija) joghlew.

Pazjenti b'komorbiditajiet u li jkollhom marda fi stat aghar, jinsabu f'riskju oghla li jkollhom reazzjonijiet avversi. Dan ghandu jitqies speċjalment f'pazjenti anzjani.

Il-funzjoni epatika u tal-kliewi ghandha tigi ccekkjata wkoll qabel it-trattament u ghandha tigi mmonitorjata regolarmet waqt it-terapija (ara s-sezzjoni 4.8).

Tista' sseh interkolite newtrogenika bhala reazzjoni avversa marbuta mat-terapija minhabba t-trattament b'agenti kimoterapewtiċi.

Carmustine huwa karċinoġeniku fil-firien u l-grieden f'dozi inqas mid-doza rakkomandata għall-bniedem abbaži tal-erja tal-wiċċ tal-gisem (ara sezzjoni 5.3).

It-tossicità tal-mudullun hija reazzjoni avversa tossika komuni u severa għal carmustine. Għadd tad-demmm komplut għandu jiġi mmonitorjat frekwentement għal tal-inqas sitt ġimgħat wara doza. F'każ ta' għadd imnaqqas ta' pjastrini, lewkoċiti jew eritroċiti fiċ-ċirkolazzjoni minhabba kimoterapija preċedenti jew kawza oħra, id-doza għandha tigi aġġustata, ara t-Tabella 1, sezzjoni 4.2. Il-funzjoni tal-fwied, tal-kliewi u tal-pulmun għandha tigi ccekkjata u mmonitorjata b'mod regolari waqt it-terapija (ara s-sezzjoni 4.8). Dozi ripetuti ta' Carmustine medac ma għandhomx jingħataw b'mod aktar frekwenti minn kull sitt ġimgħat. It-tossicità tal-mudullun ta' carmustine hija kumulattiva u, għaldaqstant, l-aġġustament tad-doza għandu jiġi kkunsidrat abbaži tan-nadir tal-għadd tad-demmm minn dozi preċedenti (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti dirett ta' carmustine fl-arterja karotide huwa meqjus bhala sperimentali u gie assoċjat mat-tossicità fl-għajnejn.

Doza ta' 600 mg/mg<sup>2</sup> ta' din il-medicina mogħtija lil adult li jiżen 70 kg tirriżulta f'esponiment għal 370 mg/kg ta' ethanol li jista' jikkawza žieda fil-konċentrazzjoni tal-alkohol fid-demmm (BAC, *blood alcohol concentration*) ta' madwar 61.7 mg/100 mL. Għal fini ta' paragon, għal adult li jixrob tazza inbid jew 500 mL birra, il-BAC aktarx tkun ta' madwar 50 mg/100 mL. L-għoti flimkien ma' medicini li fihom eż. propylene glycol jew ethanol jista' jwassal għall-akkumulazzjoni tal-ethanol u jinduċi effetti avversi. Minhabba li din il-medicina normalment tingħata bil-mod fuq medda ta' 6 sigħat, l-effetti tal-alkohol jistgħu jonqsu.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

##### Phenytoin u dexamethasone

Flimkien ma' prodotti medicinali kimoterapewtiċi, għandha tigi antiċipata attività mnaqqsa ta' prodotti medicinali antiepilettiċi.

##### Cimetidine

L-użu fl-istess hin ma' cimetidine jwassal għal effett tossiku miżjud ta' carmustine imdewwem, maġġuri u suspettat (minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' carmustine).

##### Digoxin

L-użu fl-istess hin mad-digoxin iwassal għal effett imnaqqas tad-digoxin imdewwem, moderat u suspettat (minhabba assorbiment tad-digoxin imnaqqas).

##### Melphalan

L-użu fl-istess hin ma' melphalan iwassal għal riskju oghla ta' tossicità pulmonari.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jistgħu jinqabdu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt it-trattament u għal tal-anqas sitt xhur wara t-trattament.

Il-pazjenti rġiel għandhom jiġu mfakkra sabiex jiehdu miżuri ta' kontraċezzjoni adegwati waqt it-trattament b'carmustine u għal tal-anqas sitt xhur wara t-trattament.

#### Tqala

Carmustine m'għandux jingħata lil pazjenti li jkunu tqal. Ma ġiex stabbilit użu sikur fit-tqala u, għalhekk, il-benefiċċju għandu jitqies bir-reqqa meta peżat kontra r-riskju tat-tossiċità. Carmustine huwa embrijotossiku fil-firien u l-fniek u teratoġeniku fil-firien meta jingħata f'dozi ekwivalenti għal dawk tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Jekk Carmustine medac jintuża matul it-tqala jew jekk il-pazjenta tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu (tingħata) Carmustine medac, hija għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk carmustine/metaboliti jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Carmustine medac huwa kontraindikata waqt it-treddiġh u sa sebat ijiem wara t-trattament (ara s-sezzjoni 4.3).

#### Fertilità

Carmustine jista' jnaqqas il-fertilità tal-irġiel. L-irġiel għandhom jiġu infurmata dwar ir-riskju potenzjali tal-infertilità u jingħataw parir li jfittxu pariri dwar il-fertilità/l-ippjanar tal-familja qabel it-terapija b'carmustine.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Carmustine medac ma għandu l-ebda influwenza jew f'it li xejn għandu influwenza fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, għandha titqies il-possibbiltà li l-kwantità tal-alkoħol f'dawn il-mediċini farmaċewtiċi tista' ddgħajjef il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

It-tabella tinkludi reazzjonijiet avversi li ġew preżentati waqt it-trattament b'dan il-prodott mediċinali, iżda li mhux neċessarjament għandhom relazzjoni kawżali mal-prodott mediċinali. Minhabba li l-provi kliniċi jsiru taħt kondizzjonijiet speċifiċi ħafna, ir-rati osservati ta' reazzjonijiet avversi jista' jkun li ma jirriflettux ir-rati osservati fil-prattika klinika. Ir-reazzjonijiet avversi ġeneralment jiġu inklużi jekk ikunu ġew irrapportati f'aktar minn 1 % tal-pazjenti fil-monografu tal-prodott jew fil-provi pivotali, u/jew jekk ikun ġie determinat li huma klinikament importanti. Meta l-provi ta' kontroll bi placebo jkunu disponibbli, ir-reazzjonijiet avversi jiġu inklużi jekk l-inkidenza tkun  $\geq 5\%$  oġhla fil-grupp tat-trattament.

#### Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

It-tabella li ġejja tinkludi reazzjonijiet avversi ta' carmustine elenkati permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi u l-konvenzjoni tal-frekwenza ta' MedDRA u ppreżentati f'ordni dixxendenti ta' serjetà:

Komuni (ħafna ( $\geq 1/10$ ), Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), Mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), Rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), Rari ħafna ( $< 1/10000$ ); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla bl-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux magħrufa	Infezzjonijiet opportunistiċi (inklużi fatali)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni	Lewkimja akuta, displażija tal-mudullun – wara użu għal żmien twil.
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Majelosuppressjoni.
	Komuni	Anemija.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	<i>Ataxia</i> , sturdament, uġiġħ ta' ras.
	Komuni	Enċefalopatija (terapija b'doża għolja u li tillimita d-doża).
	Mhux magħrufa	Uġiġħ fil-muskoli, status epilepticus, attakk ta' puplesija, puplesija grand mal.
Disturbi fl-għajnejn	Komuni ħafna	Tossiċità fl-għajnejn, flaxxjar konguntivali temporanju u viżta mċajpra minħabba emorragiji retinali.
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna	Pressjoni tad-demem baxxa minħabba l-kontenut tal-alkoħol tas-solvent (terapija b'doża għolja).
	Mhux magħrufa	Takikardija
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Flebite.
	Rari	Marda venookklużiva (terapija b'doża għolja).
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:	Komuni ħafna	Tossiċità pulmonari, fibrozi interstizjali (b'terapija mtawla u doża kumulattiva)* Pneumonite.
	Rari	Fibrozi interstizjali (b'doži aktar baxxi).

Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Potenzjal emetogeniku. Nawsja u remettar – severi
	Komuni	Anoressija, stitikezza, dijarea, stomatite.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Tossiċità fil-fwied, riversibbli, ittardjata sa 60 jum wara l-ġhoti (terapija b' doża għolja u li tillimita d-doża), immanifestata fi: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubin, žieda riversibbli</li> <li>- <i>alkaline phosphatase</i>, žieda riversibbli</li> <li>- SGOT, žieda riversibbli.</li> </ul>
Disturbi fil-ġilda u fit- tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Dermatite b'użu topiku li tmur għall-aħjar b'koncentrazzjoni mnaqqsa ta' prodott imħallat, iperpigmentazzjoni, temporanja, meta jkun hemm kuntatt aċċidentali mal-ġilda.
	Komuni	Alopeċċja, flaxxjar (minħabba l-kontenut ta' alkoħol tas-solvent; li jiżdied skont il- ħinijiet tal-ġhoti <1-2 h), reazzjoni fil-parti ta' fejn tingħata l-injezzjoni.
	Mhux magħrufa	Periklu ta' <i>extravasation: vesicant</i>
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Rari	Tossiċità fil-kliewi.
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Rari	<i>Gynecomastia</i> .
	Mhux magħrufa	Infertilità, teratoġenesi.
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux magħrufa	Anormalitajiet tal-elettroliti (ipokalemija, ipomanjeżemija u ipofosfatemija)

\* Ġie rrapportat riskju akbar ta' tossiċitajiet pulmonari fin-nisa b'trattament li jinkludi korsijiet tal-ikkundizzjonar u HPCT. S'issa, dan ir-riskju miżjud ġie deskritt għat-trattament innifsu li jinkludi korsijiet tal-ikkundizzjonar mingħajr carmustine (eż. TBI jew busulfan-cyclophosphamide) jew b'carmustine (BEAM: carmustine, etopside, cytarabine u melphalan jew CBV: cyclophosphamide, carmustine u etopside).

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

##### Majelosuppressjoni

Il-majelosuppressjoni hija komuni ħafna u tibda timmanifesta ruħha bejn sebat ijiem u 14-il jum wara l-ġhoti, bl-irkupru jkun bejn 42 u 56 jum mill-ġhoti. Il-majelosuppressjoni hija relatata mad-doża u mad-doża kumulattiva, u ħafna draba tkun b'żewġ fażijiet.



## Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

### *Fibrozi pulmonari (b'riżultati fatali), infiltrazzjoni pulmonari*

It-tossiċità pulmonari ġiet osservata f'sa 30 % tal-pazjenti. F'każijiet fejn it-tossiċità pulmonari mmanifestat ruħha minn kmieni (fi żmien tliet snin mit-trattament) ġew esperjenzati l-infiltrati pulmonari u/jew il-fibrozi pulmonari, li wħud minnhom kienu fatali. Il-pazjenti kellhom bejn 22 xahar u 72 sena. Il-fatturi ta' riskju jinkludu t-tipjip, mard respiratorju, anormalitajiet radjografici eżistenti, radjazzjoni toraċika sekwenzjali jew fl-istess hin, kif ukoll il-kombinazzjoni ma' sustanzi attivi oħrajn li jikkawżaw ħsara fil-pulmun. L-inkidenza tar-reazzjonijiet avversi probabbilment hija relatata mad-doża, doži kumulattivi ta' 1200-1500 mg/m<sup>2</sup> ġew assoċjati ma' probabbiltà miżjuda ta' fibrozi pulmonari. Waqt it-trattament, it-testijiet tal-funzjoni tal-pulmun (FVC, DLCO) għandhom isiru regolament. Pazjenti li jkollhom valur tal-linja bażi ta' anqas minn 70 % tal-kapaċità vitali forzata jew tal-kapaċità tad-diffużjoni tal-monossidu tal-karbonju mistennija f'dawn it-testijiet, huma partikolarment f'riskju. F'pazjenti li jkunu ngħataw carmustine fi tfulithom jew fl-adolozzenza, ġew osservati każijiet ta' fibrozi pulmonari ttardjata ħafna (sa 17-il sena wara t-trattament).

Osservazzjoni ta' segwitu għal tul ta' żmien ta' 17-il pazjent li kellhom tumuri f'moħħhom fi tfulithom u fiequ, uriet li tmienja minnhom mietu b'fibrozi pulmonari. Tnejn minn dawn it-tmien fatalitajiet seħħew fi żmien tliet snin mit-trattament u sitta minnhom seħħew bejn tmienja u 13-il sena wara t-trattament. L-età medjana tal-pazjenti li mietu waqt li kienu qed jingħataw it-trattament kienet ta' sentejn u nofs (1-12-il sena), l-età medjana ta' pazjenti li għexu għal perjodu ta' żmien twil waqt li kienu qed jingħataw it-trattament kienet ta' 10 snin (5-16-il sena). Il-pazjenti kollha li kellhom anqas minn ħames snin waqt li kienu qed jingħataw it-trattament mietu b'fibrozi pulmonari; la d-doża ta' carmustine, la d-doża ta' vincristine addizzjonali u lanqas ir-radjazzjoni tax-xewka tad-dahar ma kellhom impatt fuq ir-riżultat fatali.

Is-superstiti kollha li kien għad fadal għal segwitu saritilhom dijanjozi ta' fibrozi pulmonari. L-użu ta' carmustine huwa kontraindikata fit-tfal u fl-adolozzenti taħt it-18-il sena, ara sezzjoni 4.3.

It-tossiċità pulmonari mmanifestat ruħha wkoll fil-faži ta' wara t-tqegħid fis-suq bħala pneumonite u marda interstizjali tal-pulmun. Il-pneumonite ġiet osservata għal doži ta' >450 mg/m<sup>2</sup> u l-marda interstizjali tal-pulmun ġiet osservata fil-każ ta' terapija għal tul ta' żmien u doża kumulattiva ta' > 1,400 mg/m<sup>2</sup>

### Potenzjal emetogeniku

Il-potenzjal emetogeniku huwa għoli fil-każ ta' doži ta' >250 mg/m<sup>2</sup> u għoli għal moderat f'doži ta' ≤250 mg/m<sup>2</sup> In-nawsja u r-remettar ikunu severi u jibdeu fi żmien sagħtejn sa erba' sigħat minn wara l-għoti u jdmu għal bejn erba' u sitt sigħat.

### Tossiċità fil-kliewi

It-tossiċità fil-kliewi hija rari, iżda sseħħ fil-każ ta' doži kumulattivi ta' < 1,000 mg/m<sup>2</sup>.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f'[Appendiċi V](#)

## **4.9 Doża eċċessiva**

Is-sintomu ewlieni tat-tossiċità huwa l-majelosuppressjoni. Barra minn hekk, jistgħu jiġu esperjenzati r-reazzjonijiet avversi serji li ġejjin: nekrozi tal-fwied, pneumonite interstizjali, enċefalomijelite. Antidotu speċjalizzat mhuwiex disponibbli.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti *alkylating*, nitrosoareas, kodiċi ATC: L01AD01

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Carmustine huwa aġent antineoplastiku nonspeċifiku tal-fażi ta' ċiklu ta' ċellola (*cell-cycle phase*) tat-tip nitrosoarea, li jeżerċita ċitotossicità lejn it-tumur permezz ta' diversi mekkaniżmi. Bħala aġent *alkylating*, huwa jista' jehel ma'siti reattivi (*alkylating effect*) fuq in-nukleoproteini, u għalhekk jinterferixxi fis-sinteżi tad-DNA u l-RNA u t-tiswija tad-DNA. Hija kapaċi tiffirma retikolazzjonijiet bejn il-ħjut tad-DNA (*interstrand crosslinks*), li jipprevjenu r-replikazzjoni u t-traskrizzjoni tad-DNA. Barra minn hekk, carmustine huwa magħruf li għandu effett ta' *carbamylation* fuq ir-residwi ta-*lysine* fuq il-proteini li jikkawża inattivazzjoni irriversibbli tal-enzimi inkluża glutathione reductase. L-attività ta' *carbamylation* ta' carmustine ġeneralment titqies bħala inqas sinifikanti mill-attività *alkylating* fl-azzjoni tagħha fuq it-tumuri, iżda *carbamylation* tista' sservi sabiex twaqqaf it-tiswija tad-DNA.

#### Effetti farmakodinamiċi

L-attivitajiet antineoplastiċi u tossiċi ta' carmustine jistgħu jirriżultaw mill-metaboliti tiegħu. Carmustine u nitrosoareas relatati mhumiex stabbli f'soluzzjoni ta' ilma u jiddegradaw b'mod spontanju f'intermedjarji reattivi li kapaċi jagħmlu attività ta' *alkylation* u *carbamylation*. Huwa maħsub li l-intermedjarji b'attività ta' *alkylation* huma responsabbli għall-effett kontra t-tumuri ta' carmustine. Madankollu, l-opinjoni hija maqsuma fir-rigward tar-rwol tal-intermedjarji *carbamylation* bħala medjaturi tal-effetti bijoloġiċi tan-nitrosoareas. Minn naħa, l-attività *carbamylation* tagħhom giet irrappurtata li tikkontribwixxi għall-karatteristiċi ċitotossiċi tal-prodotti mediċinali principali billi twaqqaf l-enzimi tat-tiswija tad-DNA. Min-naħa l-oħra, gie spekulat li l-ispeċi *carbamylation* jistgħu jkunu medjaturi ta' xi effetti tossiċi ta' carmustine.

Carmustine jaqsam il-barriera ematoenċefalika (*blood-brain barrier*) faċilment minħabba n-natura lipofilika tagħha.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Carmustine medac ma għandux jintuża fit-tfal u fl-adolexxenti minħabba riskju kbir ta' tossicità pulmonari.

### 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

#### Distribuzzjoni

Carmustine li jingħata b'mod għal ġol-vina jiddegrada malajr, bl-ebda sustanza intatta identifikata wara 15-il minuta. Minħabba li huwa pjuttost lipofiliku u minħabba n-nuqqas ta' jonizzazzjoni fil-pH fiżjoloġiku, carmustine jiġi trasferit faċilment mill-barriera ematoenċefalika (*blood-brain barrier*). Livelli ta' radjuattività fil-fluwidu ċerebrospinali huma tal-anqas 50 % oġġla minn dawk imkejlin fl-istess ħin fil-plażma. Il-kinetika ta' carmustine fil-bniedem hija kkaratterizzata minn mudell b'żewġ kumpartimenti. Wara l-infużjoni għal ġol-vini mifruxa fuq siegħa, il-livell ta' plażma ta' carmustine jaqa' f'żewġ fażijiet (*biphasic*). Il-*half life*  $\alpha$  hija bejn minuta u erba' minuti u l-*half life*  $\beta$  hija ta' bejn 18-il minuta u 69 minuta.

#### Bijotrasformazzjoni

Huwa preżunt li l-metaboliti ta' carmustine jikkawżaw l-attività antineoplastika u tossika tagħha.

#### Eliminazzjoni

Madwar 60 % sa 70 % tad-doża totali tiġi eliminata fl-awrina fi żmien 96 siegħa u madwar 10 % bħala CO<sub>2</sub> respiratorju. X'jiġri mill-bqija mhuwiex determinat.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Carmustine kien embrijotossiku u teratoġeniku fil-firien u embrijotossiku fil-fniek f'livelli ta' doża ekwivalenti għad-doża għall-bniedem. Carmustine affettwa il-fertilità tal-firien irġiel f'doži oġhla mid-doża għall-bniedem. Carmustine, f'livelli ta' doża klinikament rilevanti, kien karċinoġeniku fil-firien u l-grieden.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Trab

L-ebda eċċipjent.

#### Solvent

Ethanol, anhydrous.

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Is-soluzzjoni li tingħata għal ġol-vina ma tkunx stabbli f'kontenituri tal-polyvinyl chloride. Il-plastik kollu li jiġi f'kuntatt ma' carmustine soluzzjoni għall-infużjoni (pereżempju, is-sett tal-infużjoni, eċċ.) għandu jkun plastik polyethylene hieles mill-PVC, inkella għandu jintuża l-ħġieġ.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

#### Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Is-soluzzjoni għandha tingħata fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott. Is-soluzzjoni għandha tiġi protetta mid-dawl sakemm jiġi ffinalizzat l-għoti.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen u ġorr fi friġġ (2°C - 8°C).

Żomm il-kunjett u l-ampolla fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ulterjuri tal-prodott mediċinali, ara s-sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

#### Trab

Kunjett (50 ml) tal-ħġieġ idrolitiku kannella tat-tip I b'tapp tal-lastku bromobutyl ta' 20 mm griz ċar u ssiġillat b'għatu tal-aluminju aħmar skur *flip-off*.

#### Solvent

Ampolla (5 ml) tal-ħġieġ ċar tat-tip I.

Pakkett wiehed ikun fih kunjett wiehed b'100 mg ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u ampolla waħda bi 3 ml ta' solvent.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Carmustine f'forma ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ma jkollu l-ebda preservattiv u mhux maħsub bħala kunjett ta' aktar minn doża waħda. Ir-rikostituzzjoni u d- dilwizzjoni ulterjuri għandhom isiru taħt kondizzjonijiet aseptiċi.

Il-prodott xott u ffrizat ma fihx preservattiv u huwa adattat biss għal użu ta' darba. Il- *lyophilisate* jista' jidher bħala trab fin, madankollu l-immaniġġar jista' jikkawża li dan jidher bħala *lyophilisate* aktar tqil u bil-boċċi aktar milli *lyophilisate* qisu terra minhabba l-instabbiltà mekkanika tal-*freeze drying cake*. Il-preżenza ta' rita żejtnija tista' tkun indikazzjoni li l-prodott mediċinali qed jinħall. Prodotti bħal dawn ma jiġux aċċettati għall-użu minhabba r-riskju ta' eskursjonijiet fit-temperatura għal aktar minn 30°C. Dan il-prodott mediċinali ma għandux ikompli jintuża. Jekk ma jkunx ċar jekk il-prodott huwiex imkessaħ kif xieraq, għandek tispezzjona b'mod immedjat kull kunjett fil-kartuna. Biex tivverifika, żomm il-kunjett f'dawl qawwi.

### Rikostituzzjoni u dilwizzjoni tat-trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dewweb il-kunjett ta' carmustine (100 mg ta' trab) fi 3 ml ta' solvent tal-ethanol sterili u mkessaħ provdut fl-imballaġġ primarju (il-kunjett tal-ħġieġ kannella). Carmustine għandu jinħall kompletament fl-ethanol qabel ma jiżdied l-ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Imbagħad, b'mod aseptiku, žid 27 ml ta' ilma sterili għall-injezzjoni mas-soluzzjoni tal-alkohol. Is-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml jeħtieġ li tithallat sewwa. Ir-rikostituzzjoni, kif rakkomandata, tirriżulta f'soluzzjoni ewlenija ċara li tkun bla kulur sa isfar ċar.

Is-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml għandha tiġi dilwita immedjatament biż-żieda tas-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml jew ma' 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5 % ta' glucose jew ma' 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) ta' *sodium chloride* f'kontenituri tal-ħġieġ. Is-soluzzjoni dilwita ta' 530 ml (jiġifieri s-soluzzjoni lesta għall-użu) għandha tithallat għal, tal-anqas, 10 sekondi qabel tingħata. Is-soluzzjoni lesta għall-użu għandha tingħata fuq perjodu ta' bejn siegħa u sagħtejn u l-ġhoti għandu jiġi ffinalizzat fi żmien tliet sigħat minn wara r-rikostituzzjoni tal-prodott.

L-ġhoti tal-infużjoni għandu jsir permezz ta' sett tal-infużjoni tal-PE li jkun ħieles mill-PVC.

Waqt l-ġhoti tal-prodott mediċinali, il-kontenitur għandu jkun ta' ħġieġ adattat. Barra minn hekk, is-soluzzjoni lesta għall-użu jeħtieġ li tiġi protetta mid-dawl (pereżempju billi tiddawwar biċċa *alu-foil* mal-kontenitur tas-soluzzjoni lesta għall-użu) u preferibbilment tinħażen f'temperaturi aktar baxxi minn 20°C-22°C minhabba li Carmustine jiddegrada aktar malajr f'temperaturi oġħla.

L-infużjoni ta' Carmustine medac f'inqas minn siegħa tista' tipproduċi wġiġh u ħruq intensi fil-parti injettata (ara sezzjoni 4.2).

Il-linji gwida dwar l-immaniġġar u r-rimi b'mod sikur tal-aġenti antineoplastiċi għandhom jiġu osservati.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

tel.: +49 4103 8006-0

fax: +49 4103 8006-100

e-mail: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1278/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Lulju 2018

Data tal-aħħar tiġdid: 05 ta' Mejju 2023

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medikinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL- LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR- RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l- Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il- portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL- UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



**A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEMTAL-PRODOTT MEDICINALI**

Carmustine medac 100 mg trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
carmustine

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunnett wiehed ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg carmustine.  
Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, ml wiehed ta' soluzzjoni fih 3.3 mg carmustine.

#### **3. LISTA TA' EĊĪPJENTI**

Ethanol. Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett ta' 100 mg ta' trab  
Ampolla ta' 3 ml ta' solvent

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu ta' darba biss

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: Immaniġġja b'attenzjoni. Evita l-kuntatt mal-ġilda tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Jista' jikkawża difetti fit-twelid.

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara r-rikostituzzjoni/d-dilwizzjoni: Ara l-fuljett ta' tagħrif għal kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

rikostitwit.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen u ġorr fi friġġ.

Żomm il-kunjett u l-ampolla fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Għandhom jiġu osservati l-linji gwida dwar ir-rimi sigur ta' aġenti antineoplastiċi.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1278/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

### **KUNJETT TAT-TRAB**

#### **1. ISEMTAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Carmustine medac 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

carmustine

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wiehed ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg carmustine. Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, mL wiehed ta' soluzzjoni fih 3.3 mg carmustine.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
100 mg

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu ta' darba biss

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: Immaniġġja b'attenzjoni. Evita l-kuntatt mal-ġilda tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Jista' jikkawża difetti fit-twelid.

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen u gorr fi friġġ.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Ghandhom jiġu osservati l-linji gwida dwar ir-rimi sigur ta' aġenti antineoplastiċi.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1278/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**AMPOLLA TAS-SOLVENT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Solvent għal Carmustine medac  
ethanol anhydrous  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Sabiex iħoll biss

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

3 ml

**6. OHRAJN**

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Carmustine medac 100 mg trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni carmustine

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Carmustine medac u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tingħata Carmustine medac
3. Kif għandek tuża Carmustine medac
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Carmustine medac
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Carmustine medac u għal xiex jintuża

Carmustine medac huwa prodott mediċinali li fih carmustine. Carmustine jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jaħdmu kontra l-kanċer magħrufin bħala nitrosourea li jaħdmu billi jnaqqsu r-rata li biha jikbru ċ-ċelloli tal-kanċer.

Carmustine huwa indikat f'adulti fin-neoplażmi malinni li ġejjin bħala aġent wahdieni jew flimkien ma' aġenti antineoplastiċi oħra u/jew miżuri terapewtiċi oħra (radjoterapija, kirurġija):

- Tumuri fil-moħħ (glioblastoma, Brain-stem gliomas, medulloblastoma, astrocytoma and ependymoma), metastasi tal-moħħ
- Terapija sekondarja fil-limfoma mhux ta' Hodgkin u fil-marda ta' Hodgkin
- Tumuri tas-sistema gastrointestinali jew tas-sistema diġestiva
- Melanoma malinna (kanċer tal-ġilda)
- bħala trattament tal-ikkundizzjonar qabel it-trapjant taċ-ċelluli proġenituri ematopojetiċi awtologi (HPCT, *haematopoietic progenitor cell transplantation*) f'mard ematoloġiku b'tumuri malinni (il-marda ta' Hodgkin / limfoma mhux ta' Hodgkin).

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Carmustine medac

##### Tużax Carmustine medac:

- jekk inti allergiku għal carmustine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk tbat minn suppressjoni ta' formazzjoni ta' ċelloli tad-demem fil-mudullun u l-għadd ta' pjastrini, ċelloli bojod tad-demem (lewkoċiti) jew ċelloli ħomor tad-demem (eritroċiti) tiegħek huwa mnaqqas minhabba f'hekk, jew minhabba kimoterapija jew minhabba kawzi oħrajn.
- jekk tbat minn disfunzjoni tal-kliwi ta' grad għoli.
- fit-tfal u fl-adolesxenti
- Jekk qiegħda tredda'.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Carmustine medac.

L-effetti sekondarji prinċipali ta' din il-medicina huma suppressjoni tal-mudullun ittardjata, li tista' timmanifesta ruhha f'forma ta' ghajja, tnixxija ta' demm mill-gilda u mill-membrani mukuži, kif ukoll infezzjonijiet u deni minhabba bidliet fid-demm. Ghaldaqstant, it-tabib tieghek ser jimmonitorja l-ghadd tad-demm kull gimgha ghal tal-anqas sitt gimghat wara li tinghata doza. Fid-doza rakkomandata, il-korsijiet ta' Carmustine medac ma jinghatawx b'mod aktar frekwenti minn kull sitt gimghat. Id-dożagġ jiġi kkonfermat mill-ghadd tad-demm.

Qabel it-trattament, il-funzjoni tal-fwied, il-pulmun u l-kliewi tiġi ttestjata u osservata regolarment waqt it-trattament.

Minhabba li l-użu ta' Carmustine medac jista' jwassal ghal hsara fil-pulmun, qabel jinbeda t-trattament ser isiru X-ray tas-sider u testijiet tal-funzjoni tal-pulmun (jekk jogħġbok, ara wkoll is-sezzjoni "Effetti sekondarji possibbli").

Trattament b'Carmustine medac f'doza għolja (sa 600 mg/m<sup>2</sup>) isir biss flimkien ma' trapjant ta' ċelluli staminali sussegwenti. Doza għolja bhal din tista' żżid il-frekwenza jew is-severità ta' tossicitajiet gastro-intestinali, tal-qalb, tal-fwied, tal-kliewi u tal-plumun kif ukoll ta' infezzjonijiet u disturbi fil-bilanċ tal-elettroliti (livelli baxxi ta' potassium, magnesium u phosphate fid-demm).

Ugħi fl-istonku (interokolite newtrogenika) jista' jsehh bhala reazzjoni avversa marbuta mat-terapija minhabba trattament b'agħenti kimoterapewtiċi.

It-tabib tieghek ser ikellmek dwar il-possibiltà ta' hsara fil-pulmun u reazzjonijiet allergiċi u s-sintomi tagħhom. Jekk tesperjenza sintomi bhal dawn, għandek tikkuntatta lit-tabib tieghek immedjatament (ara sezzjoni 4).

### **Tfal u adolexxenti**

Carmustine medac ma għandux jinghata lil tfal u adolexxenti taht it-18-il sena.

### **Mediċini ohra u Carmustine medac**

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, inkluż mediċini miksubin mingħajr riċetta, bhal:

- Phenytoin, użat għall-epilessija
- Dexamethasone, użat bhala aġent antiinfjammatorju u immunosuppressiv
- Cimetidine, użat għal problemi fl-istonku bhall-indigestjoni.
- Digoxin, użat jekk għandek ritmu tal-qalb anormali
- Melphalan, medicina kontra l-kanċer

### **Carmustine medac mal-alkohol**

L-ammont ta' alkohol f'din il-medicina jista' jibdel l-effetti ta' mediċini oħrajn.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina.

#### Tqala u fertilità

Carmustine medac ma għandux jintuza waqt it-tqala minhabba li jista' jkun ta' hsara għat-tarbija fil-guf. Għalhekk, din il-medicina normalment ma għandhiex tinghata lil nisa tqal. Jekk tintuza waqt it-tqala, il-pazjent għandu jkun konxju mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-guf. Nisa li jistghu jinqabdu tqal jinghataw il-parir li jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw jinqabdu tqal waqt it-trattament b'din il-medicina u għal tal-anqas sitt xhur wara t-trattament.

Il-pazjenti rġiel għandhom jieħdu miżuri ta' kontraċezzjoni adegwati waqt it-trattament b'Carmustine medac u għal tal-anqas sitt xhur wara t-trattament sabiex jipprevjenu li n-nisa tagħhom jinqabdu tqal.

### Treddigh

Ma tistax tredda' waqt li tkun qed tiehu din il-medicina u sa sebat ijiem wara t-trattament. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal fl-ewwel snin ta' hajjithom mhux eskluż.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Carmustine medac ma għandu l-ebda influwenza jew influwenza żgħira hafna fuq il-ħila biex issuq u thaddem il-magni. Għandek tiċċekkja mat-tabib tiegħek qabel issuq jew thaddem kwalunkwe għodda jew magna, minhabba li l-ammont ta' alkoħol f' din il-medicina jista' jdgħajjef il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

### **Carmustine medac fih ethanol (alkoħol)**

Din il-medicina fiha 2.4 g alkoħol (ethanol) f'kull kunjett, li huwa ekwivalenti għal 25.92 g għal kull doża massima (10vol%). L-ammont f'doża massima (600 mg/m<sup>2</sup> f'pazjent li jiżen 70 kg) ta' din il-medicina hu ekwivalenti għal 648 mL birra jew 259 mL inbid.

L-ammont ta' alkoħol f' din il-medicina jista' jaffettwalek il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Dan għaliex jista' jaffettwa l-ġudizzju tiegħek u kemm tirreagixxi malajr.

Jekk għandek l-epilessija jew problemi fil-fwied, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

L-ammont ta' alkoħol f' din il-medicina jista' jibdel l-effetti ta' medicini oħrajn. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu medicini oħra.

Jekk inti tqila, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Jekk inti dipendenti fuq l-alkoħol, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

## **3. Kif għandek tuża Carmustine medac**

Carmustine medac dejjem ser jingħata lilek minn professjonista tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu tal-medicini kontra l-kanċer.

### **Adulti**

Id-dożaġġ jiġi bbażat fuq il-kundizzjoni medika tiegħek, id-daqs tal-ġisem u r-rispons għat-trattament. Ġeneralment jingħata, tal-anqas, kull sitt ġimgħat. Id-doża rakkomandata ta' Carmustine medac bhala aġent uniku f'pazjenti li ma jkunux ġew trattati qabel hija ta' bejn 150 u 200 mg/m<sup>2</sup> mogħtija ġol-vini kull sitt ġimgħat. Din tista' tingħata bhala doża waħda jew tinqasam f'infużjonijiet kuljum bhala pereżempju 75 sa 100 mg/m<sup>2</sup> mogħtijin fuq jumejn suċċessivi. Id-dożaġġ jiddependi wkoll fuq jekk Carmustine medac jingħatax flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer.

Id-doži ser jiġu aġġustati skont kif tirrispondi għat-trattament.

Id-doża rakkomandata ta' Carmustine medac mogħti flimkien ma' aġenti kimoterapewtiċi oħra qabel trapjant taċ-ċelluli proġenituri ematopojetiċi hija ta' 300 – 600 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini.

L-għadd tad-demem tiegħek ser jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti sabiex tiġi evitata t-tossiċità fil-mudullun tiegħek u d-doża tiġi aġġustata, jekk dan ikun meħtieġ.

### **Metodu ta' kif għandu jingħata**

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, Carmustine medac jingħata f'vina permezz ta' dripp (għal ġol-vini) fuq perjodu ta' siegħa jew sagħtejn protett mid-dawl. It-tul tal-infużjoni ma għandux ikun ta' anqas minn siegħa sabiex jiġu evitati hruq u wġiġħ fil-parti injettata. Il-parti injettata tiġi mmonitorjata waqt l-għoti.

It-tul tat-trattament għandu jiġi ddeterminat mit-tabib u jista' jvarja għal kull pazjent.

#### **Jekk tuża aktar Carmustine medac milli suppost**

Peress li tabib jew infermier(a) ser ikunu qeghdin jaghtuk din il-medicina, huwa improbabbli li tircievi doża inkorretta. Tkellem mat-tabib jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi tħassib dwar l-ammont ta' medicina li tkun ingħatajt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi it-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

#### **Għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek immedjatement jekk tinnota xi waħda minn dawn li ġejjin:**

Kwalunkwe tħarhir, diffikultà biex tiehu nifs, nefha fil-kpiepel tal-għajnejn, il-wiċċ jew ix-xofftejn, raxx jew ħakk (speċjalment li jaffettwa lil gismek kollu), u sensazzjoni li jkun ser iħossok hass ħazin li jsehhu f'daqqa waħda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika severa.

#### **Carmustine medac jista' jikkawża dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:**

##### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- Majelosuppressjoni mdewma (tnaqqis fiċ-ċelloli tad-demem fil-mudullun) li tista' żżid iċ-ċans ta' infezzjonijiet jekk iċ-ċelloli bojod tad-demem jitnaqqsu.
- *Ataxia* (nuqqas ta' koordinazzjoni volontarja tal-movimenti tal-muskoli);
- Sturdament;
- Uġiġħ ta' ras;
- Ħmura fl-għajnejn mhux permanenti, viżta mċajpra minhabba tad-dmija fir-retina;
- Pressjoni tad-demem baxxa (tnaqqis fil-pressjoni tad-demem);
- Flebite (infjammazzjoni tal-vini) assoċjata ma' wġiġħ, nefha, ħmura, sensittività;
- Disturbi respiratorji (disturbi relatati mal-pulmun) bi problemi fin-nifs;  
Din il-medicina tista' tikkawża ħsara severa (possibbilment fatali) fil-pulmun. Il-ħsara fil-pulmun tista' timmanifesta ruħha snin wara t-trattament. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tesperjenza kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi: qtugħ ta' nifs, sogħla persistenti, uġiġħ f'sidrek, tħoss dgħajef/dgħajien b'mod persistenti.
- Nawwsja u remettar severi
- Meta jintuża fuq il-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite);
- Kuntatt aċċidentali mal-ġilda jista' jikkawża iperpigmentazzjoni (parti mill-ġilda jew mid-dwiefer tiskura) mhux permanenti

##### **Komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)**

- Lewkimja akuta u diżplażja tal-mudullun (żvilupp anormali tal-mudullun). Is-sintomi jistgħu jinkludu fsada mill-ħanek, uġiġħ fl-għadam, deni, infezzjonijiet frekwenti, tinfarag b'mod frekwenti jew b'mod sever, għoqod ikkawżati minn noduli limfatiċi minfuhin fl-għonq jew madwaru, taħt id-driegħ, fl-addome jew fil-*groin*, ġilda pallida, nuqqas ta' nifs, gheja, eżawriment jew tnaqqis ġenerali fl-enerġija;
- Anemija (tnaqqis fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demem);
- Enċefalopatija (disturb fil-moħħ) Is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija fil-muskolif parti waħda, teħid ta' deċiżjonijiet ħazin jew diffikultà biex tikkoncentra, movimenti involontarji, rogħda, diffikultà diffikultà biex titkellemjew diffikultà biex tibra', attackki ta' puplesija;
- Anoresija;
- Stitikezza;
- Dijarea;
- Infjammazzjoni tal-ħalq u x-xofftejn;

- Tossicità reversibbli fil-fwied f'terapija b' doži għolja. Din tista' tirriżulta f'żieda fl-enzimi fil-fwied u l-bilirubin (jiġi ddeterminat minn testijiet tad-demmm);
- Alopecija (twaqqiġ tax-xagħar);
- Attakki ta' ħmura fil-ġilda;
- Reazzjonijiet fil-parti tal-injezzjoni

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- Marda venookklużiva (ibblukkjar progressiv tal-vini) fejn vini żgħar ħafna (mikroskopiċi) fil-fwied jiġu bblukkati. Is-sintomi jistgħu jinkludu: Akkumulazzjoni ta' fluidu fl-addome, tkabbir tal-milsa, fsada severa tal-esofagu, kulur safrani tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn;
- Problemi bin-nifs ikkawżati minn fibrozi interstizjali (f'każ ta' doži aktar baxxi);
- Problemi bil-kliewi;
- *Gynecomastia* (jikber is-sider fl-irġiel)

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Uġiġħ fil-muskoli;
- Attakki ta' puplesija inkluz status epilepticus;
- Ħsara fit-tessuti minħabba tnixxija fil-parti fejn tingħata l-injezzjoni;
- Kwalunkwe sinjali ta' infezzjoni;
- Infertilità;
- Intwera li carmustine iħalli impatt negattiv fuq l-iżvilupp tat-trabi fil-ġuf.
- Anormalitajiet tal-elettroliti (u disturbji fil-bilanċ tal-elettroliti (livelli baxxi ta' potassium, magenisum u phosphate fid-demmm))

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Carmustine medac**

Din il-medicina ser tinħażen mit-tabib jew mill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen u ġorr fi friġġ (2°C - 8°C)

Żomm il-kunjett u l-ampolla fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

### Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Wara r-rikostituzzjoni Carmustine medac ikun stabbli għal tliet sigħat, maħżun f'kontenitur tal-ħġieġ u protett mid-dawl.

Is-soluzzjoni għandha tingħata fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni għandha tiġi protetta mid-dawl sakemm jintemm l-ġħoti.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Carmustine medac

- Is-sustanza attiva hija carmustine.  
Kull kunjett ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg carmustine. Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, ml wieħed ta' soluzzjoni fih 3.3 mg carmustine.
- Eċċipjenti:
- Trab: L-ebda eċċipjent.
- Solvent: Ethanol, anhydrous.

### Kif jidher Carmustine medac u l-kontenut tal-pakkett

Carmustine medac huwa trab u solvent għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

It-trab huwa trab abjad sa kważi abjad ipprovdut f' kunjett tal-ħġieġ kannella.

Is-solvent huwa likwidu ċar bla kulur ipprovdut f' ampolla tal-ħġieġ ċar.

Pakkett wieħed ta' Carmustine Obvious fih kunjett wieħed tal-ħġieġ b' 100 mg ta' trab u ampolla waħda tal-ħġieġ bi 3 ml ta' solvent.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

tel.: +49 4103 8006-0

fax: +49 4103 8006-100

e-mail: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

### Sorsi oħrajn ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

*Din l-informazzjoni hija deskrizzjoni qasira tal-preparazzjoni u/jew l-immaniġġar, l-inkompatibiltajiet, il-pożoloġija tal-medicina, miżuri f'każ ta' doża eċċessiva jew ta' miżuri ta' monitoraġġ u investigazzjonijiet fil-laboratorju bbażati fuq l-SmPC kurrenti.*

Carmustine f'forma ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ma jkollu l-ebda preservattiv u mhux maħsub bħala kunjett ta' aktar minn doża waħda. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ulterjuri għandhom isiru taħt kondizzjonijiet aseptiċi. Jekk timxi mal-kondizzjonijiet ta' hażna rakkomandati, huwa possibbli li tiġi evitata d-dekompożizzjoni tal-kunjett mhux miftuħ sad-data ta' skadenza indikata fuq il-pakkett.

Il-prodott xott u ffriżat ma fihx preservattivi u huwa adattat biss għal użu ta' darba. Il-*lyophilisate* jista' jidher bħala trab fin, madankollu l-immaniġġar jista' jikkawża li dan jidher bħala *lyophilisate* aktar tqil u bil-boċċi aktar milli *lyophilisate* qisu terra minhabba l-instabbiltà mekkanika tal-*freeze drying cake*. Il-preżenza ta' rita żejtnija tista' tkun indikazzjoni li l-prodott medicinali qed jinħall. Prodotti bħal dawn ma jigūx aċċettati għall-użu minhabba r-riskju ta' eskursjonijiet fit-temperatura għal aktar minn 30°C. Dan il-prodott medicinali ma għandux ikompli jintuża. Jekk ma jkunx ċar jekk il-prodott huwiex imkessaħ kif xieraq, għandek tispezzjona b'mod immedjat kull kunjett fil-kartuna. Biex tivverifika,

zomm il-kunjett f' dawl qawwi.

#### Rikostituzzjoni u dilwizzjoni tat-trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dewweb Carmustine (100 mg ta' trab) fi 3 ml ta' solvent tal-ethanol sterili u mkessah provdut fl-imballaġġ primarju (il-kunjett tal-ħġieġ kannella). Carmustine għandu jinhall kompletament fl-ethanol qabel ma jiddied l-ilma sterili għall-injezzjonijiet.

Imbagħad, b'mod asettiku, žid 27 ml ta' ilma sterili għall-injezzjoni mas-soluzzjoni tal-alkoħol. Is-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml jehtieg li tithallat sewwa. Ir-rikostituzzjoni, kif rakkomandata, tirriżulta f'soluzzjoni ewlenija ċara li tkun bla kulur sa isfar ċar.

Is-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml għandha tiġi dilwita immedjatament biż-żieda tas-soluzzjoni ewlenija ta' 30 ml jew ma' 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5 % ta' glucose jew ma' 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) ta' *sodium chloride* f'kontenituri tal-ħġieġ. Is-soluzzjoni dilwita ta' 530 ml (jiġifieri s-soluzzjoni lesta għall-użu) għandha tithallat għal, tal-anqas, 10 sekondi qabel tingħata.

#### Il-pH u l-osmolarity ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni lesti għall-użu

pH 4.0 sa 5.0 u 385-397mOsm/l (jekk jiġu dilwiti f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/ml [5 %] ta' *glucose*), u

pH 4.0 sa 6.8 u 370-378mOsm/l (jekk jiġu dilwiti f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml [0.9 %] ta' *sodium chloride*).

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita (jiġifieri s-soluzzjoni lesta għall-użu) għandha tingħata b'mod għal ġol-vina u għandha tingħata permezz ta' dripp għal ġol-vina fuq perjodu ta' bejn siegħa u sagħtejn u l-għoti għandu jiġi ffinalizzat fi żmien tliet sigħat minn wara r-rikostituzzjoni/d-dilwizzjoni tal-prodott medicinali.

L-għoti tal-infużjoni għandu jsir permezz ta' sett tal-infużjoni tal-PE li jkun hieles mill-PVC.

Waqt l-għoti tal-prodott medicinali, il-kontenitur għandu jkun ta' ħġieġ adattat. Barra minn hekk, is-soluzzjoni lesta għall-użu jehtieg li tiġi protetta mid-dawl (pereżempju billi tiddawwar biċċa *alu-foil* mal-kontenitur tas-soluzzjoni lesta għall-użu) u preferibbilment tinħażen f'temperaturi aktar baxxi minn 20-22°C minħabba li Carmustine jiddegrada aktar malajr f'temperaturi oġhla.

L-għoti tal-infużjoni għandu jsir permezz ta' sett tal-infużjoni tal-PE li jkun hieles mill-PVC.

L-infużjoni ta' Carmustine medac fuq perjodi ta' ħin iqsar tista' tipproduċi wġiġh u ħruq intensi fil-parti injettata. Il-parti injettata għandha tiġi mmonitorjata waqt l-għoti.

Il-linji gwida dwar l-immaniġġar u r-rimi b'mod sikur tal-aġenti antineoplastiċi għandhom jiġu osservati.

#### Požoloġija u investigazzjonijiet fil-laboratorju

##### *Doži inizjali*

Id-doża rakkomandata ta' Carmustine medac bħala aġent uniku f'pazjenti li ma kinux trattati qabel hija ta' bejn 150 u 200 mg/m<sup>2</sup> mogħtija ġol-vina kull sitt ġimġhat. Din tista' tingħata bħala doża waħda jew tinqasam f'infużjonijiet kuljum bħal pereżempju 75 sa 100 mg/m<sup>2</sup> mogħtijin fuq jumejn suċċessivi.

Meta Carmustine medac jintuża flimkien ma' prodotti medicinali majelosuppressivi oħra jew f'pazjenti li jkollhom riżerva dgħajfa ta' mudullun, id-doži għandhom jiġu aġġustati skont il-profil ematoloġiku tal-pazjent kif muri hawn taħt.

##### *Monitoraġġ u doži sussegwenti*

Kors ripetut ta' Carmustine medac ma għandux jingħata qabel ma l-elementi li jiċċirkolaw fid-demmi jirritornaw għal livelli aċċettabbli (pjastrini 'l fuq minn 100,000/mm<sup>3</sup>, lewkoċiti 'l fuq minn 4,000/mm<sup>3</sup>), u dan ikun ġeneralment fi żmien sitt ġimġhat. L-għadd tad-demmi għandu jiġi mmonitorjat ta' spiss u ma għandhomx jingħataw korsijiet ripetuti qabel sitt ġimġhat minħabba tossiċità ematoloġika mdewma. Id-doži sussegwenti għad-doża inizjali għandhom jiġu aġġustati skont ir-rispons ematoloġiku tal-pazjent għad-doża preċedenti, kemm fil-monoterapija kif ukoll f'terapija kkumbinata ma' prodotti medicinali majelosuppressivi oħrajn. L-iskeda li ġejja hija rakkomandata bħala gwida għall-aġġustament tad-doża:

<i>In-nadir wara d-doża ta' qabel</i>		<i>Perċentwal mid-doża ta' qabel li għandha tingħata</i>
<i>Lewkoċiti/mm<sup>3</sup></i>	<i>Pjastrini/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%

F'każijiet fejn in-nadir wara d-doża inizjali ma jaqax fl-istess ringiela għal-lewkoċiti u l-pjastrini (pereżempju, lewkoċiti >4,000 u pjastrini <25,000) għandu jintuża l-valur li jingħata l-aktar perċentwal baxx mid-doża ta' qabel (pereżempju, pjastrini <25,000 mela għandu jingħata massimu ta' 50 % mid-doża ta' qabel).

Ma jeżistux limiti għall-perjodu ta' applikazzjoni tat-terapija b'carmustine. F'każ li t-tumur jibqa' ma jitfejjaqx jew li jirriżultaw xi reazzjonijiet avversi serji jew intollerabbli, it-terapija b'carmustine għandha titwaqqaf.

#### Trattament tal-ikkundizzjonar qabel l-HPCT

Carmustine jingħata flimkien ma' agenti kimoterapewtiċi oħra f'pazjenti b'mard ematologiku b'tumuri malinni qabel l-HPCT f'doża ta' 300 - 600 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Popolazzjoni pedjatrika

Carmustine huwa kontraindikant fit-tfal u fl-adoloxxenti taħt it-18-il sena minhabba thassib dwar is-sigurta'

##### Pazjenti anzjani

B'mod ġenerali, l-għażla tad-doża għal pazjent anzjan għandha tkun waħda kawta, li ġeneralment tibda mil-livell il-baxx tal-firxa tad-dożaġġ, li tirrifletti l-frekwenza oġġla ta' funzjoni epatika, tal-kliewi jew kardijaka mnaqqsa, u tikkunsidra mard ieħor fl-istess hin jew terapija bi prodotti mediċinali oħrajn. Minhabba li huwa aktar probabbli li l-pazjenti anzjani jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, l-għażla tad-doża għandha tittiehed b'mod kawt u r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari għandha tiġi mmonitorjata u d-doża mnaqqsa skontha.

##### Indeboliment tal-kliewi

Għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, id-doża ta' Carmustine medac għandha titnaqqas jekk ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari hija mnaqqsa.

##### Kompatibbiltà/Inkompatibbiltà mal-kontenituri.

Is-soluzzjoni li tingħata b'mod għal-ġol-vini ma tkunx stabbli f'kontenituri tal-polyvinyl chloride. Il-plastik kollu li jiġi f'kontatt ma' carmustine soluzzjoni għall-infużjoni (pereżempju, is-sett tal-infużjoni, eċċ.) għandu jkun plastik polyethylene hieles mill-PVC, inkella għandu jintuża l-ħġieġ.