1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carmustine medac 100 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg karmustyny.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) 1 ml roztworu zawiera 3,3 mg karmustyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda ampułka rozpuszczalnika zawiera 3 ml etanolu bezwodnego (co odpowiada 2,37 g).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek: liofilizat lub proszek o barwie prawie białej do jasnożółtej.

Rozpuszczalnik: bezbarwna, klarowna ciecz.

pH i osmolarność gotowych do użycia roztworów do infuzji wynoszą:
pH 4,0 do 5,0 i 385–397 mOsm/l (w przypadku rozcieńczenia w roztworze glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml [5%]) oraz
pH 4,0 do 6,8 i 370–378 mOsm/l (w przypadku rozcieńczenia w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml [0,9%]).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Karmustyna jest wskazana do stosowania u dorosłych w zwalczaniu następujących nowotworów złośliwych w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub innymi środkami leczniczymi (radioterapia, zabieg chirurgiczny):

- Guzy mózgu (glejak wielopostaciowy, glejaki pnia mózgu, rdzeniak zarodkowy, gwiaździak i wyściółczak) i przerzuty do mózgu
- Terapia II rzutu chłoniaka nieziarniczego i choroby Hodgkina
- Nowotwory przewodu pokarmowego,
- Czerniak złośliwy w połączeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi
- Jako leczenie kondycjonujące przed autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego w złośliwych chorobach hematologicznych (choroba Hodgkina/chłoniak nieziarniczy)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Carmustine medac powinien być podawany tylko przez specjalistów mających

doświadczenie w prowadzeniu chemioterapii i pod odpowiednim nadzorem medycznym.

Dawkowanie

Dawki początkowe
Zalecana dawka produktu leczniczego Carmustine medac stosowanego w monoterapii u pacjentów wcześniej nieleczonych wynosi od 150 do 200 mg/m^2 dożylnie co 6 tygodni. Lek można podawać w dawce pojedynczej lub można podzielić go na podawane codziennie wlewy w dawkach 75 do 100 mg/m^2 w dwóch kolejnych dniach.

Gdy produkt leczniczy Carmustine medac stosuje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym lub u pacjentów, u których zmniejszona jest rezerwa szpikowa, dawki należy dostosować odpowiednio do profilu hematologicznego pacjenta, jak przedstawiono poniżej.

Monitorowanie i kolejne dawki
Kolejny kurs leczenia produktem leczniczym Carmustine medac można podać dopiero wówczas, gdy parametry morfologii krwi powrócą od akceptowalnego poziomu (liczba płytek krwi powyżej 100 000/mm^3, leukocytów powyżej 4000/mm^3), co zwykle następuje w ciągu sześciu tygodni. Morfologię krwi należy często kontrolować, a ponownego kursu leczenia nie należy podawać przed upływem sześciu tygodni ze względu na możliwość wystąpienia opóźnionej toksyczności hematologicznej.

Po podaniu wstępnej dawki kolejne dawki należy dostosować do odpowiedzi hematologicznej pacjenta na poprzednią dawkę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym. Sugeruje się następujący orientacyjny schemat dostosowywania dawek:

Tabela 1:

Najniższy poziom po poprzedniej dawce		*Procent poprzedniej dawki do podania*
Leukocyty/mm^3	*Płytki krwi/mm^3*	
>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%

W przypadkach, gdy najniższa wartość po podaniu wstępnej dawki nie znajduje się w tym samym wierszu dla leukocytów i płytek krwi (np. liczba leukocytów >4000 i płytek krwi <25 000), wówczas należy stosować wartość odpowiadającą najniższej wartości procentowej poprzedniej dawki (np. liczba płytek krwi<25 000 – należy zastosować maksymalnie 50% poprzedniej dawki).

Nie ma ograniczeń co do okresu stosowania leczenia karmustyną. W przypadku, gdy nowotwór pozostaje nieuleczalny lub pojawiają się ciężkie lub nietolerowane działania niepożądane, leczenie karmustyną należy przerwać.

Leczenie kondycjonujące przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego

Karmustyna podawana jest dożylnie w dawce 300–600 mg/m^2 w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami pacjentom ze złośliwą chorobą hematologiczną, przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Karmustyny nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku dawki należy dobierać ostrożnie, a w szczególności należy rozpoczynać podawanie leku od dolnego końca zakresu dawek, ze względu na większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca; ponadto należy brać pod uwagę choroby współistniejące oraz stosowane leczenie innymi produktami leczniczymi. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek, należy zachować ostrożność przy doborze dawki i kontrolować współczynnik filtracji kłębuszkowej, jak też odpowiednio zmniejszyć dawkę.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę produktu leczniczego Carmustine medac należy zmniejszyć w przypadku stwierdzenia zmniejszonej wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej.

Sposób podawania
Produkt Carmustine medac jest przeznaczony do podawania dożylnego po rekonstytucji i dodatkowym rozcieńczeniu.

Odtwarzając proszek za pomocą dostarczonego rozpuszczalnika należy przygotować roztwór, a następnie dodać dodatkowe 27 ml wody do wstrzykiwań. W wyniku rekonstytucji i rozcieńczenia zgodnie z zaleceniami uzyskuje się klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór podstawowy, który należy dodatkowo rozcieńczyć w 500 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub w roztworze glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Otrzymany gotowy do użycia roztwór do infuzji należy niezwłocznie podać w dożylnym wlewie kroplowym, w okresie jednej do dwóch godzin, chroniąc go przed światłem. Czas trwania infuzji nie powinien być krótszy niż jedna godzina – w przeciwnym razie może wystąpić pieczenie i ból w miejscu podawania leku. Podczas podawania leku należy kontrolować miejsce wlewu dożylnego.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne nitrozomocznika lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka depresja szpiku kostnego.
- Ciężkie (schyłkowe) zaburzenia czynności nerek.
- Dzieci i młodzież.
- Karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaobserwowano toksyczność płucną z naciekami płucnymi i (lub) włóknieniem płuc, występującą z częstością do 30%. Zaburzenie to może wystąpić w ciągu 3 lat od podania leczenia i wydaje się, że jest ono zależne od dawki, przy czym dawka skumulowana 1200–1500 mg/m^2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zwłóknienia płuc. Do czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, choroby układu oddechowego, występujące już wcześniej nieprawidłowości w badaniach radiologicznych, sekwencyjne lub jednoczasowe napromienianie klatki piersiowej oraz równoczesne stosowanie innych leków, które mogą powodować uszkodzenie płuc. Należy wykonać wyjściowe badania czynności płuc i badanie rentgenowskie klatki piersiowej, a następnie należy często powtarzać badania czynności płuc w trakcie leczenia. Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z wartością wyjściową natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity, FVC) lub pojemności dyfuzyjnej dla tlenku węgla (ang. carbon monoxide diffusing capacity, DLCO) poniżej 70%.

Zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności płucnych po zastosowaniu leczenia schematami kondycjonującymi oraz po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego u kobiet. Dotychczas zwiększone ryzyko opisywano dla samego leczenia, w tym dla

schematów kondycjonujących bez karmustyny (np. naświetlanie całego ciała [TBI] lub busulfan-cyklofosfamid) lub z karmustyną (chemioterapia BEAM: karmustyna, etopozyd, cytarabina, i melfalan lub CBV: cyklofosfamid, karmustyna i etopozyd).

Wykazano, że leczenie wysokimi dawkami karmustyny (zwłaszcza 600 mg/m^2) przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego zwiększa ryzyko wystąpienia i nasilenia toksyczności płucnych. W związku z tym u pacjentów z innym ryzykiem wystąpienia toksyczności płucnych stosowanie karmustyny należy rozważyć na tle ryzyka.

Po zastosowaniu leczenia wysokimi dawkami karmustyny wzrasta ryzyko wystąpienia i nasilenia zakażeń, toksycznego działania na serce, wątrobę, układ pokarmowy i nerki, chorób układu nerwowego oraz zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemia, hipomagnezemia i hipofosfatemia).

Pacjenci z chorobami towarzyszącymi i większym stadium zaawansowania choroby są narażeni na wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy to uwzględnić zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Czynność wątroby i nerek należy również skontrolować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie monitorować w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8).

Neutropeniczne zapalenie jelit może wystąpić jako działanie niepożądane związane z terapią po zastosowaniu leczenia chemioterapeutykami.

Karmustyna wykazuje działanie rakotwórcze u szczurów i myszy w dawkach mniejszych niż zalecana dawka dla ludzi na podstawie powierzchni ciała (patrz punkt 5.3).

Toksyczny wpływ na szpik kostny jest częstym i ciężkim działaniem niepożądanym karmustyny. Należy często wykonywać badanie morfologii krwi przez co najmniej sześć tygodni po podaniu dawki leku. W przypadku obniżonej liczby krążących płytek krwi, leukocytów lub erytrocytów, w wyniku wcześniejszej chemioterapii lub z innego powodu, dawkę należy odpowiednio dostosować – patrz tabela 1 w punkcie 4.2. Czynność wątroby, nerek i płuc należy regularnie kontrolować podczas leczenia (patrz punkt 4.8). Dawek wielokrotnych produktu leczniczego Carmustine medac nie należy podawać częściej niż co sześć tygodni. Toksyczny wpływ karmustyny na szpik kostny ma charakter kumulatywny, w związku z czym należy rozważyć dostosowanie dawki na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi (nadir) po podaniu poprzednich dawek (patrz punkt 4.2).

Bezpośrednie podawanie karmustyny do tętnicy szyjnej uważa się za eksperymentalne i może być związane z toksycznym działaniem na oczy.

Podanie dawki leku wynoszącej 600 mg/mg^2 osobie dorosłej o masie ciała 70 kg będzie skutkowało narażeniem na 370 mg/kg etanolu, co może doprowadzić do zwiększenia stężenia alkoholu we krwi o około 61,7 mg/100 ml. Dla porównania, dla osoby dorosłej, która wypije kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie 50 mg/100 ml. Jednoczesne podanie z lekami zawierającymi np. glikol propylenowy lub etanol może doprowadzić do nagromadzenia etanolu oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ponieważ lek ten jest zazwyczaj podawany powoli przez 6 godzin, działanie alkoholu może być ograniczone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fenytoina i deksametazon
W przypadku stosowania chemioterapeutyków jednocześnie z lekami przeciwpadaczkowymi należy oczekiwać zmniejszenia ich działania.

Cymetydyna
Jednoczesne stosowanie cymetydyny prowadzi do opóźnionego, znacznego, spodziewanego, zwiększonego działania toksycznego karmustyny (ze względu na zahamowanie metabolizmu karmustyny).

Digoksyna
Jednoczesne stosowanie z digoksyną prowadzi do opóźnionego, umiarkowanego, spodziewanego, zmniejszonego działania digoksyny (ze względu na zmniejszone wchłanianie digoksyny).

Melfalan
Jednoczesne stosowanie melfalanu prowadzi do zwiększonego ryzyka toksycznego działania na płuca.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety powinny stosować skuteczną antykoncepcję, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia i przez okres co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyznom należy zalecić stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych podczas leczenia karmustyną i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża
Nie należy podawać karmustyny pacjentkom w ciąży. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego leku w czasie ciąży i dlatego należy dokładnie rozważyć korzyści w zestawieniu z ryzykiem działań toksycznych. Karmustyna wykazuje działanie embriotoksyczne u szczurów i królików oraz działanie teratogenne u szczurów, gdy jest podawana w dawkach równoważnych dawkom stosowanym u ludzi (patrz punkt 5.3). Jeżeli lek jest stosowany w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania metotreksatu należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy karmustyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Carmustine medac oraz przez siedem dni po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.3).

Płodność
Karmustyna może zaburzać płodność u mężczyzn. Należy poinformować mężczyzn o potencjalnym ryzyku niepłodności i zalecić im uzyskanie porady w zakresie płodności/planowania rodziny przed rozpoczęciem leczenia karmustyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Carmustine medac nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość, że ilość alkoholu zawarta w tym produkcie leczniczym może ograniczać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W tabeli przestawiono działania niepożądane, które zaobserwowano podczas leczenia tym produktem leczniczym, ale niekoniecznie muszą one mieć związek przyczynowy z tym produktem leczniczym. Ze względu na to, że badania kliniczne prowadzi się w bardzo różnych warunkach, częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowana w badaniach klinicznych może nie odzwierciedlać częstości występowania obserwowanej w praktyce klinicznej. Działania niepożądane są na ogół uwzględniane, jeśli wystąpiły u więcej niż 1% pacjentów w monografii produktu lub w kluczowych badaniach i (lub) jeśli uznano je za istotne klinicznie. Gdy dostępne są badania kontrolowane za pomocą placebo, działania niepożądane są uwzględniane, jeśli ich częstość występowania jest o ≥5% większa w grupie leczonej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane karmustyny wymienione według klasy układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania, według malejącej ciężkości, zgodnie z następującą konwencją:

bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Zakażenia oportunistyczne (łącznie z prowadzącymi do zgonu)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Ostra białaczka, dysplazja szpiku kostnego – po długotrwałym stosowaniu.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Bardzo często	Supresja szpiku kostnego.
	Często	Niedokrwistość.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ataksja, zawroty głowy, ból głowy.
	Często	Encefalopatia (podczas leczenia dużymi dawkami i ograniczająca dawkę) ograniczającą).
	Częstość nieznana	Bóle mięśni, stan padaczkowy, napady drgawkowe, napady typu „grand mal”.
Zaburzenia oka	Bardzo często	Toksyczne działanie na oczy, przemijające zaczerwienienie spojówek i niewyraźne widzenie z powodu krwotoków siatkówkowych.
Zaburzenia serca	Bardzo często	Niedociśnienie z powodu zawartości alkoholu w rozpuszczalniku (podczas leczenia dużymi dawkami).
	Częstość nieznana	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Zapalenie żył.
	Rzadko	Choroba zarostowa żył (podczas leczenia dużymi dawkami).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Toksyczność płucna, włóknienie śródmiąższowe (podczas przedłużonego leczenia i w skumulowanej dawce)* Zapalenie płuc.
	Rzadko	Włóknienie śródmiąższowe (podczas leczenia małymi dawkami).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Możliwość wywoływania wymiotów. Nudności i wymioty – nasilone.
	Często	Jadłowstręt, zaparcia, biegunka, zapalenie jamy ustnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność, odwracalna, opóźniona do 60 dni po podaniu produktu leczniczego (podczas leczenia dużymi dawkami i ograniczająca dawkę) objawiająca się: - odwracalnym podwyższeniem poziomu bilirubiny, - odwracalnym podwyższeniem aktywności fosfatazy alkalicznej, - odwracalnym podwyższeniem aktywności AspAT.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zapalenie skóry przy stosowaniu miejscowym, zmniejszające się w przypadku mniejszego stężenia produktu, przebarwienia, przemijające, w razie przypadkowego kontaktu ze skórą.
	Często	Łysienie, uderzenia gorąca (ze względu na zawartość alkoholu w rozpuszczalniku; bardziej nasilone w przypadku podania w czasie <1–2 h), reakcja w miejscu wstrzyknięcia.
	Częstość nieznana	Zagrożenie wynaczynieniem: substancja powodująca powstawanie pęcherzy.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Toksyczność nerkowa.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Ginekomastia.
	Częstość nieznana	Niepłodność, teratogeneza.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia i hipofosfatemia)

* Zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności płucnych po zastosowaniu leczenia schematami kondycjonującymi oraz po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego u kobiet. Dotychczas zwiększone ryzyko opisywano dla samego leczenia, w tym dla schematów kondycjonujących bez karmustyny (np. naświetlanie całego ciała [TBI] lub busulfan-cyklofosfamid) lub z karmustyną (chemioterapia BEAM: karmustyna, etopozyd, cytarabina, i melfalan lub CBV: cyklofosfamid, karmustyna i etopozyd).

Opis wybranych działań niepożądanych

Supresja szpiku kostnego.
Supresja szpiku kostnego występuje bardzo często i rozpoczyna się 7–14 dni po podaniu leku oraz ustępuje 42–56 dni po jego podaniu. Supresja szpiku kostnego jest zależna od dawki i dawki skumulowanej; często ma przebieg dwufazowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Włóknienie płuc (ze skutkiem śmiertelnym), nacieki płucne

Toksyczność płucną obserwowano u odsetka pacjentów wynoszącego do 30%. W przypadkach, w których toksyczność płucna rozpoczyna się wcześnie (w ciągu 3 lat od leczenia), występowały nacieki płucne i (lub) włóknienie płuc, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Pacjenci byli w wieku od 22 miesięcy do 72 lat. Czynniki ryzyka obejmują palenie tytoniu, choroby układu oddechowego, występujące wcześniej nieprawidłowości w badaniach radiologicznych, sekwencyjne lub jednoczasowe napromienianie klatki piersiowej oraz równoczesne stosowanie innych leków, które mogą powodować uszkodzenie płuc. Częstość występowania działań niepożądanych jest prawdopodobnie związana z dawką; skumulowane dawki 1200–1500 mg/m^2 były związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem zwłóknienia płuc. Podczas leczenia należy regularnie wykonywać badania czynnościowe płuc (FVC, DLCO). Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z wyjściową wartością natężonej pojemności życiowej lub pojemności dyfuzyjnej dla tlenku węgla wynoszącą <70% wartości należnej.
U pacjentów, którzy otrzymywali karmustynę w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, opisano przypadki bardzo opóźnionego zwłóknienia płuc (do 17 lat po leczeniu).
Długoterminowa obserwacja kontrolna 17 pacjentów, którzy przeżyli guzy mózgu w dzieciństwie wykazała, że u 8 z nich rozwinęło się zwłóknienie płuc. Dwa z tych 8 przypadków śmiertelnych wystąpiły w okresie pierwszych 3 lat leczenia, a 6 z nich miało miejsce 8–13 lat po leczeniu. Mediana wieku pacjentów, którzy zmarli podczas leczenia, wynosiła 2,5 roku (1–12 lat), a mediana wieku osób, które przeżyły przez długi czas po leczeniu, wynosiła 10 lat (5–16 lat). Wszyscy pacjenci w wieku poniżej 5 lat w momencie leczenia zmarli z powodu zwłóknienia płuc; ani dawka karmustyny, ani dodatkowa dawka winkrystyny lub napromienianie kręgosłupa nie miały wpływu na ryzyko zgonu.
U wszystkich pozostałych osób objętych obserwacją rozpoznano zwłóknienie płuc. Karmustyny nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat – patrz punkt 4.3.

Toksyczność płucną obserwowano również w okresie po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu – jako przypadki zapalenia płuc i choroby śródmiąższowej płuc. Zapalenie płuc obserwowano po zastosowaniu dawek >450 mg/m^2, a chorobę śródmiąższową płuc – po długotrwałym leczeniu i po podaniu dawki skumulowanej >1400 mg/m^2.

Możliwość wywoływania wymiotów
Ryzyko wystąpienia wymiotów jest wysokie po podaniu dawek >250 mg/m^2 oraz wysokie do umiarkowanego po podaniu dawek ≤250 mg/m^2. Nudności i wymioty są nasilone i pojawiają się w ciągu 2–4 godzin od podania produktu leczniczego oraz utrzymują się przez 4–6 godzin.

Toksyczność nerkowa
Toksyczność nerkowa występuje rzadko, ale może występować w przypadku dawek skumulowanych

<1000 mg/m^2.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Głównym objawem zatrucia jest supresja szpiku kostnego. Ponadto mogą wystąpić następujące poważne działania niepożądane: martwica wątroby, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie mózgu i rdzenia. Nie jest dostępna swoista odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, środki alkilujące, pochodne nitrozomocznika L01AD01

Mechanizm działania
Karmustyna jest nieswoistym lekiem przeciwnowotworowym działającym na fazy cyklu komórkowego, który wywiera działanie cytotoksyczne na nowotwór w wielu mechanizmach. Jako środek alkilujący może ona alkilować reaktywne miejsca na nukleoproteinach, co zakłóca syntezę DNA i RNA oraz naprawę DNA. Jest w stanie tworzyć wiązania krzyżowe pomiędzy nićmi DNA, co uniemożliwia replikację i transkrypcję DNA. Wiadomo też, że karmustyna może karbamylować reszty lizynowe na białkach, powodując nieodwracalną inaktywację enzymów, w tym reduktazy glutationowej. Aktywność karbamylacyjna karmustyny jest ogólnie uważana za mniej znaczącą niż aktywność alkilująca w jej działaniu przeciwnowotworowym, jednak karbamylowanie może hamować procesy naprawy DNA.

Działanie farmakodynamiczne
Przeciwnowotworowe i toksyczne działania karmustyny mogą być związane z jej metabolitami. Karmustyna i podobne do niej pochodne nitrozomocznika są nietrwałe w roztworach wodnych i ulegają samoistnemu rozpadowi do reaktywnych związków pośrednich, które są zdolne do alkilowania i karbamylowania. Uważa się, że pośrednie związki alkilujące odpowiadają za działanie przeciwnowotworowe karmustyny. Jednak opinie są podzielone w odniesieniu do roli karbamylujących związków pośrednich jako mediatorów biologicznych działań pochodnych nitrozomocznika. Z jednej strony zaobserwowano, że ich aktywność karbamylacyjna przyczynia się do cytotoksycznych właściwości macierzystych produktów leczniczych poprzez hamowanie enzymów naprawczych DNA. Z drugiej strony bierze się pod uwagę, że związki karbamylujące mogą pośredniczyć w pewnych toksycznych działaniach karmustyny.

Karmustyna łatwo przenika przez barierę krew-mózg ze względu na swój charakter lipofilowy.

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego Carmustine medac nie należy stosować u dzieci i młodzieży ze względu na

wysokie ryzyko toksyczności płucnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja
Karmustyna ulega szybkiemu rozpadowi po podaniu dożylnym – już po 15 minutach nie wykrywa się niezmienionej substancji. Ze względu na dobrą rozpuszczalność w lipidach i brak jonizacji przy fizjologicznym pH, karmustyna bardzo dobrze przenika przez barierę krew-mózg. Poziom radioaktywności w płynie mózgowo-rdzeniowym jest o co najmniej 50% wyższy niż zmierzony w tym samym czasie w osoczu. Kinetyka karmustyny u ludzi charakteryzuje się modelem dwukompartmentowym. Po wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę stężenie karmustyny w osoczu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Okres półtrwania α wynosi 1–4 minuty, a okres półtrwania β wynosi 18–69 minut.

Metabolizm
Przyjmuje się, że metabolity karmustyny są odpowiedzialne za jej działanie przeciwnowotworowe i toksyczne.

Eliminacja
Około 60–70% całkowitej dawki jest wydalane z moczem w ciągu 96 godzin, a około 10% jako CO2 przez drogi oddechowe. Los pozostałej części jest nieokreślony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karmustyna wykazywała działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów oraz działanie embriotoksyczne u królików w dawkach równoważnych dawkom stosowanym u ludzi. Karmustyna zaburzała płodność samców szczura w dawkach wyższych niż dawki stosowane u ludzi. Karmustyna, w klinicznie istotnych dawkach, wykazywała działanie rakotwórcze u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek
Produkt nie zawiera substancji pomocniczych.

Rozpuszczalnik
Etanol, bezwodny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór dożylny jest niestabilny w pojemnikach z polichlorku winylu. Wszystkie tworzywa sztuczne wchodzące w kontakt z roztworem karmustyny przeznaczonym do infuzji (np. zestaw infuzyjny itp.) powinny być wykonane z polietylenu niezawierającego PCV; w przeciwnym razie należy używać pojemników szklanych.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
3 lata.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu
Roztwór należy podać w ciągu 3 godzin od rekonstytucji i rozcieńczenia produktu. Roztwór należy

chronić przed światłem do czasu zakończenia podawania leku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę i ampułkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i dodatkowym rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek
Fiolka z brązowego szkła hydrolitycznego typu I (50 ml) z jasnoszarym korkiem z gumy bromobutylowej o średnicy 20 mm i szczelnie zamknięta odrywanym kapslem z ciemnoczerwonego aluminium.

Rozpuszczalnik
Ampułka z przezroczystego szkła typu I (5 ml).

W każdym opakowaniu znajduje się jedna fiolka zawierająca 100 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz jedna ampułka zawierająca 3 mg rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt zawierający karmustynę w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji nie zawiera substancji konserwujących i nie jest przeznaczony do używania w fiolkach wielodawkowych. Rekonstytucję oraz dodatkowe rozcieńczenie należy wykonywać w warunkach aseptycznych.

Produkt liofilizowany nie zawiera żadnych substancji konserwujących i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Liofilizat może mieć postać drobnego proszku, jednak manipulacje mogą spowodować, że będzie on miał wygląd cięższej grudki liofilizatu niż liofilizat w postaci proszku z powodu mechanicznej niestabilności grudki liofilizatu. Obecność oleistej warstwy może wskazywać na stopienie produktu leczniczego. Takie produkty nie nadają się do użycia ze względu na ryzyko przekroczenia temperatury 30°C. Takiego produktu leczniczego nie należy używać. W razie wątpliwości co do tego, czy produkt pozostawał w odpowiednich warunkach chłodzenia, należy niezwłocznie sprawdzić wszystkie fiolki w kartoniku. W celu weryfikacji należy umieścić fiolkę w jasnym świetle.

Rekonstytucja i rozcieńczenie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Rozpuścić zawartość fiolki z karmustyną (100 mg proszku) w 3 ml dostarczonego, sterylnego, schłodzonego rozpuszczalnika (etanolu) w opakowaniu podstawowym (fiolce z brązowego szkła). Karmustynę należy całkowicie rozpuścić w etanolu przed dodaniem sterylnej wody do wstrzykiwań. Następnie w sposób aseptyczny dodać 27 ml sterylnej wody do wstrzykiwań do roztworu alkoholu. Uzyskany roztwór podstawowy w ilości 30 ml należy dokładnie wymieszać. W wyniku przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami rekonstytucji uzyskuje się klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór podstawowy.

Roztwór podstawowy w ilości 30 ml należy niezwłocznie rozcieńczyć, dodając 30 ml roztworu podstawowego do 500 ml glukozy 5% lub 500 ml roztworu NaCl do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w szklanych pojemnikach. Rozcieńczony roztwór o objętości 530 ml (tj. roztwór gotowy do użycia) należy mieszać przez co najmniej 10 sekund przed podaniem. Roztwór gotowy do użycia należy podać w ciągu 1–2 godzin, przy czym podawanie produktu leczniczego powinno zakończyć się w ciągu 3 godzin po rekonstytucji.

Infuzję należy wykonać przy użyciu zestawu infuzyjnego z PE niezawierającego PCV.
Podczas podawania produktu leczniczego należy używać odpowiedniego pojemnika szklanego.
Ponadto roztwór gotowy do użycia należy chronić przed światłem (np. owijając pojemnik z roztworem gotowym do użycia folią aluminiową); najlepiej też przechowywać go w temperaturze poniżej 20°C–22°C, ponieważ karmustyna ulega rozpadowi szybciej w wyższych temperaturach.

Wykonanie infuzji produktu leczniczego Carmustine medac w czasie krótszym niż godzina może powodować silny ból i pieczenie w miejscu wkłucia (patrz pkt 4.2).

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z lekami przeciwnowotworowymi oraz ich usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1278/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 lipca 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 maja 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2024

Szczegółowe informacje na temat niniejszego produktu leczniczego dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.