1. IME ZDRAVILA

Karmustin medac 100 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg karmustina.

Po rekonstituciji in redčenju (glejte poglavje 6.6.) vsebuje en ml raztopine 3,3 mg karmustina.

Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena ampula z vehiklom vsebuje 3 ml brezvodnega etanola (kar ustreza 2,37 g).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prašek: skoraj bel do svetlo rumen liofilizat ali prah.

Vehikel: brezbarvna prozorna tekočina.

PH in osmolarnost za uporabo pripravljenih raztopin za infundiranje sta:
pH od 4,0 do 5,0 in 385–397 mOsm/l (pri redčenju s 50-mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje) in
pH od 4,0 do 6,8 in 370–378 mOsm/l (pri redčenju z 9-mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karmustin je indiciran pri odraslih, pri naslednjih malignih novotvorbah kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi zdravili in/ali drugimi terapevtskimi ukrepi (obsevanjem, kirurškim posegom):

- možganskih tumorjih (glioblastomih, gliomih možganskega debla, meduloblastomih, astrocitomih in ependimomih), metastazah v možganih
- sekundarni terapiji ne-Hodgkinovega limfoma in Hodgkinove bolezni
- tumorjih prebavil,
- Malignem melanomu v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi zdravili
- kot pripravljalna terapija pred avtologno presaditvijo hematopoetskih progenitornih celic (HPCT - haematopoietic progenitor cell transplantation) pri malignih hematoloških boleznih (Hodgkinovi bolezni/ne-Hodgkinovem limfomu)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Karmustin medac smejo dajati samo specialisti z izkušnjami s področja kemoterapije in pod ustreznim zdravniškim nadzorom

Odmerjanje

Začetni odmerki
Priporočeni odmerek zdravila Karmustin medac kot samostojnega zdravila pri predhodno nezdravljenih bolnikih je od 150 do 200 mg/m^2 intravensko na vsakih šest tednov. To se lahko daje v obliki enega odmerka ali razdeljeno na dnevne infuzije, npr. od 75 do 100 mg/m^2 v dveh zaporednih dneh.

Kadar se zdravilo Karmustin medac uporablja v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili ali pri bolnikih, pri katerih je porabljena rezerva kostnega mozga, je treba odmerke prilagoditi glede na hematološki profil bolnika, kot je prikazano spodaj.

Spremljanje in nadaljnji odmerki
Ponovni cikel zdravljenja z zdravilom Karmustin medac se ne sme začeti, dokler se niso elementi krvi v obtoku vrnili na sprejemljive ravni (trombociti nad 100.000/mm^3, levkociti nad 4.000/mm^3), to pa je običajno v šestih tednih. Število krvnih celic je treba spremljati pogosto, ponovni cikli zdravljenja pa se zaradi zapoznele hematološke toksičnosti ne smejo začeti pred potekom šestih tednov.

Odmerke po začetnem odmerku je treba tako pri monoterapiji kot pri kombinirani terapiji z drugimi mielosupresivnimi zdravili prilagoditi glede na hematološki odziv bolnika na prejšnji odmerek. Kot vodilo za prilagajanje odmerka se predlaga naslednji razpored:

Preglednica 1

Najnižja raven po predhodnem odmerku		*Delež predhodnega odmerka*
Levkociti/mm^3	*Trombociti/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%

Kadar najnižja raven po začetnem odmerku za levkocite in trombocite ni v isti vrstici (npr. Levkociti > 4.000 in trombociti < 25.000), je treba uporabiti vrednost, ki ustreza najnižjemu odstotku predhodnega odmerka (npr. če so trombociti < 25.000, se da največ 50 % predhodnega odmerka).

Za trajanje zdravljenja s karmustinom ni časovnih omejitev. Kadar ostane tumor neozdravljiv ali se pojavijo nekateri resni ali nevzdržni neželeni učinki, je treba zdravljenje s karmustinom končati.

Pripravljalna terapija pred HPCT

Karmustin dajemo intravensko v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pri bolnikih z malignimi hematološkimi boleznimi pred HPCT v odmerku 300–600 mg/m^2.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija
Karmustin je kontraindiciran pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.3.).

Starejše osebe
Na splošno je treba odmerek pri starejšem bolniku izbrati previdno, običajno z začetkom na spodnjem koncu razponov odmerkov, kar izraža večjo pogostnost zmanjšane jetrne, ledvične ali srčne funkcije in upoštevati sočasno bolezen ali zdravljenje z drugimi zdravili. Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost, da imajo zmanjšano delovanje ledvic, je potrebna previdnost pri izbiri odmerka in spremljati je treba hitrost glomerulne filtracije ter glede na to zmanjšati odmerek.

Okvara ledvic
Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek zdravila Karmustin medac zmanjšati, če se hitrost glomerulne filtracije zmanjša.

Način uporabe
Zdravilo Karmustin medac je namenjeno intravenski uporabi po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju.

Po rekonstituciji praška s priloženim vehiklom je treba pripraviti raztopino z dodajanjem dodatnih 27 ml vode za injekcije. Z rekonstitucijo in redčenjem, kot se priporočata, nastane bistra, brezbarvna do svetlorumena osnovna raztopina, ki jo je treba dodatno razredčiti s 500 ml 9-mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50-mg/ml (5-odstotne) raztopine glukoze za injiciranje.

Nastalo, za uporabo pripravljeno raztopino za infundiranje je treba nato takoj intravensko infundirati s kapalno infuzijo eno do dve uri, zaščiteno pred svetlobo. Infuzija ne sme trajati manj kot eno uro, sicer lahko v injiciranem predelu povzroči pekoč občutek in bolečino. Med dajanjem zdravila je treba injicirani predel opazovati.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge nitrozosečnine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda depresija kostnega mozga.
- Huda (končna) okvara ledvic.
- Otroci in mladostniki
- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročali so o pojavljanju pljučne toksičnosti, za katero so značilni pljučni infiltrati in/ali fibroza, z do 30-odstotno pogostnostjo. Ta se lahko pojavi v treh letih po zdravljenju in se zdi povezana z odmerkom, pri čemer so z večjo verjetnostjo za fibrozo pljuč povezani kumulativni odmerki od 1.200 do 1.500 mg/m^2. Dejavniki tveganja vključujejo kajenje, prisotnost bolezni dihal, predhodne radiografske nepravilnosti, zaporedno ali sočasno obsevanje prsnega koša in povezanost z drugimi učinkovinami, ki povzročajo okvaro pljuč. Ob začetku zdravljenja je treba opraviti preiskave pljučne funkcije in rentgensko slikanje prsnega koša, nato pa še pogoste teste pljučne funkcije med zdravljenjem. Posebej ogroženi so bolniki z izhodiščem pod 70 odstotkov napovedane forsirane vitalne kapacitete ali difuzijske kapacitete za ogljikov monoksid.

Poročali so o povečanem tveganju za pljučno toksičnost ob zdravljenju s pripravljalnimi režimi in HPCT pri ženskah. Zaenkrat je to povečano tveganje opisano za samo zdravljenje, vključno s pripravljalnimi režimi brez karmustina (npr. TBI ali busulfan-ciklofosfamid) ali s karmustinom (BEAM: karmustin, etopozid, citarabin in melfalan ali CBV: ciklofosfamid, karmustin in etopozid).

Terapija z velikimi odmerki karmustina (zlasti s 600 mg/m^2) pred presaditvijo hematopoetskih matičnih celic dokazano povečuje tveganje za pojav in resnost pljučne toksičnosti. Zato je treba pri bolnikih z drugimi tveganji za pljučno toksičnost uporabo karmustina pretehtati glede na tveganja.

Pri zdravljenju z velikimi odmerki karmustina se poveča tveganje in resnost okužb, srčne, jetrne, prebavne in ledvične toksičnosti, bolezni živčnega sistema in nepravilnosti elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija in hipofosfatemija).

Bolniki s sočasnimi boleznimi in slabšim statusom bolezni imajo večje tveganje za neželene učinke. To je treba upoštevati zlasti pri starejših bolnikih.

Pred zdravljenjem je treba preveriti tudi delovanje jeter in ledvic ter njihovo delovanje med zdravljenjem redno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Pri zdravljenju se lahko kot neželeni učinek, povezan z zdravljenjem, pojavi nevtropenični enterokolitis.

Karmustin je pri podganah in miših v odmerkih, manjših od odmerka na površino telesa, priporočenega za človeka, karcinogen (glejte poglavje 5.3).

Toksičnost za kostni mozeg je pogost in hud toksičen neželeni učinek karmustina. Vsaj šest tednov po odmerku je treba pogosto spremljati celotno krvno sliko. V primeru zmanjšanega števila trombocitov, levkocitov ali eritrocitov v obtoku zaradi predhodne kemoterapije ali drugega vzroka je treba odmerek prilagoditi; glejte preglednico 1, poglavje 4.2. Med zdravljenjem je treba redno spremljati in nadzorovati delovanje jeter, ledvic in pljuč (glejte poglavje 4.8). Ponovni odmerki zdravila Karmustin medac se ne smejo dajati pogosteje kot na vsakih šest tednov. Toksičnost karmustina za kostni mozeg je kumulativna, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka na podlagi najmanjšega števila krvnih celic po predhodnih odmerkih (glejte poglavje 4.2).

Neposredno dajanje karmustina v karotidno arterijo velja za eksperimentalno in ga povezujejo z očesno toksičnostjo.

Odmerek 600 mg/mg^2 tega zdravila, ki ga damo odraslemu, ki tehta 70 kg, bi povzročil izpostavljenost 370 mg/kg etanola, kar lahko povzroči zvišanje koncentracije alkohola v krvi (BAC - blood alcohol concentration) za približno 61,7 mg/100 ml. Za primerjavo: za odraslo osebo, ki spije kozarec vina ali 500 ml piva, znaša BAC približno 50 mg/100 ml. Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko povzroči kopičenje etanola in povzroči neželene učinke. Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 6 ur, bodo verjetno učinki alkohola manj izraziti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Fenitoin in deksametazon
V kombinaciji s kemoterapevtskimi zdravili je treba pričakovati zmanjšano delovanje antiepileptičnih zdravil.

Cimetidin
Sočasna uporaba s cimetidinom povzroči odložen, velik, domnevni in povečani toksični učinek karmustina (zaradi zaviranja presnove karmustina).

Digoksin
Sočasna uporaba z digoksinom povzroči odložen, zmeren, domnevni zmanjšani učinek digoksina (zaradi zmanjšane absorpcije digoksina).

Melfalan
Sočasna uporaba z melfalanom povečuje tveganje za pljučno toksičnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah
Ženske morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, da se izognejo zanositvi med zdravljenjem in še najmanj šest mesecev po njem.

Moškim bolnikom je treba svetovati, da med zdravljenjem s karmustinom in še vsaj šest mesecev po njem uporabljajo učinkovite kontracepcijske ukrepe.

Nosečnost
Karmustin se ne sme dajati nosečim bolnicam. Varna uporaba med nosečnostjo ni dokazana, zato morajo biti koristi skrbno pretehtane glede na tveganje za toksičnost. Karmustin je v odmerkih, enakovrednih odmerku za človeka, pri podganah in kuncih embriotoksičen, pri podganah pa tudi teratogen (glejte poglavje 5.3). Če se zdravilo Karmustin medac uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem (prejemanjem) zdravila Karmustin medac zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se karmustin/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zdravilo Karmustin medac je med dojenjem in do sedem dni po zdravljenju kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost
Karmustin lahko zmanjša plodnost pri moških. Moške je treba poučiti o možnem tveganju za neplodnost in jim priporočiti, naj se pred zdravljenjem s karmustinom posvetujejo glede plodnosti/načrtovanja družine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Karmustin medac nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar je treba upoštevati možnost, da lahko količina alkohola v teh zdravilih vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Preglednica vključuje neželene učinke, ki so se pojavili med zdravljenjem s tem zdravilom, vendar niso nujno vzročno povezani z njim. Ker se klinična preskušanja izvajajo pod zelo specifičnimi pogoji, opažene pogostnosti neželenih učinkov morda ne izražajo ustrezno v klinični praksi opaženih pogostnosti. Neželeni učinki so na splošno vključeni, če so o njih poročali pri več kot enem odstotku bolnikov v monografiji zdravila ali ključnih preskušanjih in/ali so ugotovili, da so klinično pomembni. Kadar so na voljo s placebom nadzorovana preskušanja, so neželeni učinki vključeni, če je incidenca pri zdravljeni skupini višja za ≥ 5 %.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki karmustina so v naslednji preglednici navedeni glede na klasifikacijo organskih sistemov po MedDRA in pogostnost pojavljanja ter so navedeni v padajočem vrstnem redu glede na resnost:

zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (od ≥ 1/100 do < 1/10), občasni (od ≥ 1/1000 do < 1/100), redki (od ≥ 1/10 000 do < 1/1 000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana pogostnost (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinki**
Infekcijske in parazitske bolezni	Neznana pogostnost	Oportunistične okužbe (vključno s smrtno nevarnimi)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti	Akutna levkemija, displazija kostnega mozga – po dolgotrajni uporabi.
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	Zelo pogosti	Mielosupresija.
	Pogosti	Anemija.

Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Ataksija, omotica, glavobol.
	Pogosti	Encefalopatija (pri zdravljenju z velikimi odmerki in odmerek omejujoča).
	Neznana pogostnost	Bolečine v mišicah, epileptični status, epileptični napad, generalizirani epileptični napad.
Očesne bolezni	Zelo pogosti	Očesna toksičnost, prehodna pordelost veznic in zamegljen vid zaradi mrežničnih krvavitev.
Srčne bolezni	Zelo pogosti	Hipotenzija zaradi vsebnosti alkohola v vehiklu (pri zdravljenju z velikimi odmerki).
	Neznana pogostnost	Tahikardija
Žilne bolezni	Zelo pogosti	Flebitis.
	Redki	Venookluzivna bolezen (zdravljenje z velikimi odmerki).
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelopogosti	Pljučna toksičnost, intersticijska fibroza (pri dolgotrajnem zdravljenju in kumulativnem odmerku)*. Pnevmonitis.
	Redki	Intersticijska fibroza (pri manjših odmerkih).
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Emetogeni potencial. Navzea in bruhanje – hudo
	Pogosti	Anoreksija, zaprtost, driska, stomatitis.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Hepatotoksičnost, reverzibilna, pojavi se do 60 dni po dajanju (pri zdravljenju z velikimi odmerki in odmerek omejujoča), pokaže se z: - reverzibilnim povečanjem bilirubina; - reverzibilnim povečanjem alkalne fosfataze; - reverzibilnim povečanjem SGOT.
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	Dermatitis ob topični uporabi se izboljša ob zmanjšani koncentraciji sestavljenega zdravila, hiperpigmentacija, prehodna, ob naključnem stiku s kožo.

	Pogosti	Alopecija, zardevanje (zaradi vsebnosti alkohola v vehiklu; poveča se s časom dajanja < 1–2 uri), reakcija na mestu injiciranja.
	Neznana pogostnost	Nevarnost ekstravazacije: mehurjevec.
Bolezni ledvic in sečil	Redki	Toksičnost za ledvice.
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	Ginekomastija.
	Neznana pogostnost	Neplodnost, teratogenost.
Presnovne in prehranske motnje	Neznana pogostnost	Nepravilnosti elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija in hipofosfatemija)

* Poročali so o povečanem tveganju za pljučno toksičnost ob zdravljenju s pripravljalnimi režimi in HPCT pri ženskah. Zaenkrat je to povečano tveganje opisano za samo zdravljenje, vključno s pripravljalnimi režimi brez karmustina (npr. TBI ali busulfan-ciklofosfamid) ali s karmustinom (BEAM: karmustin, etopozid, citarabin in melfalan ali CBV: ciklofosfamid, karmustin in etopozid).

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija
Mielosupresija je zelo pogosta in se začne od 7 do 14 dni po dajanju ter izzveni od 42 do 56 dni po dajanju. Mielosupresija je odvisna od odmerka in kumulativnega odmerka ter je pogosto dvofazna.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pljučna fibroza (s smrtnim izidom), pljučna infiltracija

Pri do 30 % bolnikov je bila opažena zastrupitev pljuč. Če se je zastrupitev pljuč pojavila zgodaj (v treh letih po zdravljenju), so se pojavili pljučni infiltrati in/ali pljučna fibroza, od katerih so bili nekateri smrtni. Bolniki so bili stari od 22 mesecev do 72 let. Dejavniki tveganja vključujejo kajenje, bolezni dihal, predhodne radiografske nepravilnosti, zaporedno ali sočasno obsevanje prsnega koša in povezanost z drugimi učinkovinami, ki povzročajo okvaro pljuč. Incidenca neželenih učinkov je verjetno odvisna od odmerka; kumulativni odmerki od 1200 do 1500 mg/m^2 so bili povezani z večjo verjetnostjo pljučne fibroze. Med zdravljenjem je treba redno opravljati teste pljučne funkcije (forsirana vitalna kapaciteta, difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid). Bolniki, ki imajo pri teh testih izhodiščno vrednost pričakovane forsirane vitalne kapacitete ali difuzijske kapacitete za ogljikov monoksid manjšo od 70 odstotkov, so še posebej ogroženi.
Pri bolnikih, ki so prejemali karmustin v otroštvu ali adolescenci, so opisali primere pljučne fibroze, ki se je pojavila izjemno pozno (do 17 let po zdravljenju).
Dolgotrajno spremljanje 17 bolnikov, ki so v otroštvu preživeli možganski tumor, je pokazalo, da jih je osem podleglo pljučni fibrozi. Dva od teh osmih primerov sta se pojavila v prvih treh letih zdravljenja, šest pa se jih je pojavilo od 8 do 13 let po zdravljenju. Mediana starost bolnikov, ki so ob zdravljenju umrli, je bila 2,5 leta (od 1 do 12 let), mediana starost tistih, ki so ob zdravljenju dolgotrajno preživeli, pa je bila 10 let (od 5 do 16 let). Vsi bolniki, ki so bili v času začetka zdravljenja mlajši od pet let, so umrli zaradi pljučne fibroze; na smrtni izid niso vplivali niti odmerek karmustina niti dodatni odmerek vinkristina ali obsevanje hrbtenice.
Vsem preživelim, ki so bili na voljo za spremljanje, je bila postavljena diagnoza pljučne fibroze. Uporaba karmustina je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, glejte poglavje 4.3.

Pljučna toksičnost se je pokazala tudi v obdobju trženja, in sicer kot pnevmonitis in intersticijska bolezen

pljuč. Pnevmonitis se pojavi pri odmerkih > 450 mg/m^2, intersticijska bolezen pljuč pa se pojavi pri dolgotrajnem zdravljenju in kumulativnem odmerku > 1400 mg/m^2.

Emetogeni potencial
Emetogeni potencial je velik pri odmerkih > 250 mg/m^2 in velik do srednji pri odmerkih ≤ 250 mg/m^2. Slabost in bruhanje sta huda in se začneta v dveh do štirih urah po dajanju ter trajata od štiri do šest ur.

Ledvična toksičnost
Ledvična toksičnost je redka, vendar se pojavi pri kumulativnih odmerkih < 1000 mg/m^2.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na (glejte spodnje podatke).

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Glavni simptom zastrupitve je mielosupresija. Poleg tega se lahko pojavijo naslednji resni neželeni učinki: nekroza jeter, intersticijski pnevmonitis, encefalomielitis. Specifični antidot ni na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe; alkilirajoči citostatiki; derivati nitrozosečnine, oznaka ATC: L01AD01

Mehanizem delovanja
Karmustin je za fazo celičnega cikla nespecifična antineoplastična učinkovina nitrozosečninske vrste, ki deluje na tumorje citotoksično na več načinov. Kot alkilirajoča učinkovina lahko alkilira reaktivna mesta na nukleoproteinih, s čimer ovira sintezo DNA in RNA ter popravljanje DNA. V DNA lahko tvori prečne povezave med verigami, s čimer preprečuje podvajanje in prepisovanje DNA. Poleg tega je za karmustin znano, da karbamoilira lizinske ostanke na beljakovinah, s čimer povzroča ireverzibilno inaktivacijo encimov, vključno z glutation reduktazo. Za karbamoilirajoče učinkovanje karmustina se na splošno šteje, da je za njegovo delovanje na tumorje manj pomembno kot alkilacijsko delovanje, vendar je karbamoilacija morda pomembna za zaviranje popravljanja DNA.

Farmakodinamični učinki
Antineoplastični in toksični učinki karmustina bi lahko bili povezani z njegovimi presnovki. Karmustin in sorodne nitrozosečnine so v vodni raztopini nestabilni in spontano razpadejo v reaktivne intermediate, ki lahko učinkujejo alkilirajoče in karbamoilirajoče. Alkilirajoči intermediati naj bi bili vzrok za protitumorski učinek karmustina. Vendar so mnenja o vlogi karbamoilirajočih intermediatov kot posrednikov bioloških učinkov nitrozosečnin deljena. Po eni strani naj bi njihovo karbamoilirajoče delovanje z zaviranjem encimov za popravljanje DNA prispevalo k citotoksičnim lastnostim matičnega

zdravila. Po drugi strani pa se domneva, da lahko nekatere toksične učinke karmustina posredujejo karbamoilirajoče vrste.

Karmustin zaradi svoje lipofilne narave dobro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Pediatrična populacija
Zdravilo Karmustin medac se zaradi velikega tveganja za pljučno toksičnost ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev
Intravensko aplicirani karmustin se hitro razgrajuje in po 15 minutah ni več zaznavne intaktne snovi. Zaradi dobre topnosti v lipidih in pomanjkanja ionizacije pri fiziološkem pH karmustin zelo dobro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Ravni radioaktivnosti v cerebrospinalni tekočini so vsaj za 50 odstotkov višje kot ravni, sočasno izmerjene v plazmi. Za kinetiko karmustina pri človeku je značilen dvoprekatni model. Po enournem intravenskem infundiranju se plazemska koncentracija karmustina zniža na dvofazen način. Razpolovni čas α je od ene do štirih minut, razpolovni čas β pa od 18 do 69 minut.

Biotransformacija
Domneva se, da antineoplastično in toksično delovanje karmustina povzročajo njegovi presnovki.

Izločanje
V 96 urah se približno od 60 do 70 odstotkov celotnega odmerka izloči z urinom, približno 10 odstotkov pa kot izdihani CO_2. Usoda preostanka ni znana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karmustin je bil v odmerku, enakovrednem človeškemu odmerku, embriotoksičen in teratogen pri podganah ter embriotoksičen pri kuncih. Karmustin je v odmerkih, večjih od odmerka za človeka, vplival na plodnost samcev podgan. Karmustin je bil v odmerkih klinično pomembne ravni karcinogen pri podganah in miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek
Brez pomožnih snovi.

Vehikel
Etanol, brezvodni.

6.2 Inkompatibilnosti

Intravenska raztopina je v polivinilkloridnih vsebnikih nestabilna. Vsa plastika, ki pride v stik z raztopino karmustina za infundiranje (npr. infuzijski komplet idr.), mora biti polietilenska plastika, ki ne vsebuje PVC, sicer je treba uporabiti steklene pripomočke.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta.

Po rekonstituciji in redčenju
Raztopino, dobljeno z rekonstitucijo in redčenjem, je treba bolniku dati v treh urah. Raztopino je treba do konca dajanja zaščititi pred sončno svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prevažajte na hladnem (2°C – 8°C).

Vialo in ampulo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek
Viala (50 ml) iz rjavega hidrolitičnega stekla tipa I s svetlosivim 20-mm bromobutilnim gumijastim zamaškom, zatesnjena s temnordečo aluminijasto snemno zaporko.

Vehikel
Prozorna ampula iz stekla tipa I (5 ml).

Eno pakiranje vsebuje eno vialo s 100 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje in eno ampulo s 3 ml vehikla.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek karmustina za koncentrat za raztopino za infundiranje ne vsebuje konzervansov in ni namenjen kot viala za večkratno odmerjanje. Rekonstitucijo in nadaljnja redčenja je treba opravljati pod aseptičnimi pogoji.

Suho zmrznjeno zdravilo ne vsebuje konzervansov in je primerno samo za enkratno uporabo. Liofilizat je lahko videti kot droben prašek, vendar ob ravnanju z njim zaradi mehanske nestabilnosti bolj daje vtis težjega in grudičastega kot praškastega liofilizata. Prisotnost oljnega filma je lahko znak taljenja zdravila. Taka zdravila niso sprejemljiva za uporabo zaradi nevarnosti nihanja temperature za več kot 30 °C. To zdravilo se ne sme več uporabljati. Če niste prepričani, ali je zdravilo dovolj ohlajeno, morate takoj pregledati vsako vialo v škatli. Za preverjanje držite vialo pri močni svetlobi.

Rekonstitucija in redčenje praška za koncentrat za raztopino za infundiranje
Vialo karmustina (100 mg prašek) raztopite s 3 ml dobavljenega sterilnega ohlajenega etanolnega vehikla v primarni ovojnini (viala iz rjavega stekla). Karmustin je treba pred dodatkom sterilne vode za injekcije popolnoma raztopiti v etanolu.
Alkoholni raztopini nato aseptično dodajte 27 ml sterilne vode za injekcije. 30 ml osnovne raztopine je treba temeljito premešati. Z rekonstitucijo, kot se priporoča, nastane bistra, brezbarvna do svetlorumena osnovna raztopina.

30 ml osnovne raztopine takoj razredčite tako, da 30 ml osnovne raztopine dodate 500 ml 5-odstotne glukoze ali 500 ml 9-mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v steklenih vsebnikih. 530 ml razredčene raztopine (tj. za uporabo pripravljeno raztopino) pred dajanjem vsaj 10 sekund mešajte. Za uporabo pripravljeno raztopino je treba dajati od ene do dve uri, dajanje pa končati v treh urah od rekonstitucije zdravila.

Infuzijo je treba dati s polietilenskim kompletom za infuzijo, ki ne vsebuje PVC.
Med dajanjem zdravila mora biti vsebnik iz primernega stekla. Poleg tega je treba za dajanje pripravljeno raztopino zaščititi pred svetlobo (npr. z uporabo aluminijaste folije, zavite okrog vsebnika z

raztopino, pripravljeno za uporabo) in po možnosti shraniti pri temperaturah pod 20 °C–22 °C, saj zdravilo Karmustin medac pri višjih temperaturah hitreje razpade.

Infundiranje zdravila Karmustin medac, ki traja manj kot eno uro, lahko povzroči močno bolečino in pekočino na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.2.).

Upoštevati je treba smernice za varno ravnanje z antineoplastičnimi zdravili in njihovo varno odstranjevanje.

Vsako neporabljeno zdravilo ali odpadne snovi, ki nastanejo iz njega, je treba odstraniti v skladu z nacionalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1278/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. julij 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 5. maj 2023

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

08/2024

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.