

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Karmustin Tillomed Pharma 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.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala 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: blede rumen prašek z majhnimi količinami posušenih kosmičev ali kot suha trda masa.

Vehikel: bistra, brezbarvna tekočina.

PH in osmolarnost za uporabo pripravljenih raztopin za infundiranje sta:

pH: od 4,0 do 6,8, bodisi redčeno s fiziološko raztopino ali z glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopino.

Osmolarnost: od 359 do 382 mOsmol/l (redčeno v glukozni 50 mg/ml [5 %] raztopini za injiciranje) in od 370 do 393 mOsmol/l (redčeno v natrijevem kloridu 9 mg/ml [0,9 %] raztopini za injiciranje).

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karmustin je indiciran kot samostojna učinkovina pri paliativnem zdravljenju ali pri vzpostavljenem kombiniranem zdravljenju z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki za:

- možganske tumorje - glioblastom, meduloblastom, astroцитom in metastatske možganske tumorje;
- diseminirani plazmacitom – v kombinaciji z glukokortikoidom, kot je prednizon;
- Hodgkinovo bolezen – kot sekundarno zdravljenje v kombinaciji z drugimi odobrenimi zdravili pri bolnikih, pri katerih se med primarnim zdravljenjem bolezen ponovi ali ki se ne odzivajo na primarno zdravljenje;
- ne-Hodgkinove limfome – kot sekundarno zdravljenje v kombinaciji z drugimi odobrenimi zdravili pri bolnikih, pri katerih se med primarnim zdravljenjem bolezen ponovi ali ki se ne odzivajo na primarno zdravljenje;
- tumorje prebavil;
- maligni melanom v kombinaciji z drugimi citostatiki;

- kot pripravljalna terapija pred avtologno presaditvijo hematopoetskih matičnih celic (SCT - stem cell transplantation) pri malignih hematoloških obolenjih (Hodgkinov/ne-Hodgkinov limfom).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Začetni odmerki

Priporočeni odmerek karmustina kot samostojnega zdravila pri predhodno nezdravljenih bolnikih je od 150 do 200 mg/m² intravensko na vsakih 6 tednov. To se lahko daje v obliki enega odmerka ali razdeljeno na dnevne infuzije, npr. od 75 do 100 mg/m² v dveh zaporednih dneh.

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

Spremljanje in nadaljnji odmerki

Ponovni cikel zdravljenja s karmustinom se ne sme začeti, dokler se niso elementi krvi v obtoku vrnili na sprejemljive ravni (trombociti nad 100.000/mm³, levkociti nad 4000/mm³), to pa je običajno v 6 tednih. Število krvnih celic je treba spremljati pogosto, ponovni cikli zdravljenja pa se zaradi zapoznele hematološke toksičnosti ne smejo začeti pred potekom 6 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 odmerjanja se predlaga naslednji raspored:

Preglednica 1

<i>Najnižja raven po predhodnem odmerku</i>		<i>Delež predhodnega odmerka, %</i>
<i>Levkociti / mm³</i>	<i>Trombociti / mm³</i>	
>4000	>100.000	100
3000 – 3999	75.000 – 99.999	100
2000 – 2999	25.000 – 74.999	70
<2000	<25.000	50

Kadar najnižja raven po začetnem odmerku ni v isti vrstici kot levkociti in trombociti (npr. levkociti > 4000 in trombociti < 25.000), je treba uporabiti vrednost glede na najnižji odstotek predhodnega odmerka (npr. trombociti < 25.000, da se največ 50 % predhodnega odmerka).

Pripravljalna terapija pred SCT

Karmustin se daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki bolnikom z malignimi hematološkimi obolenji pred SCT v intravenskem odmerku 300–600 mg/m².

Posebne skupine

Bolniki z okvaro delovanja ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek karmustina zmanjšati glede na hitrost glomerulne filtracije.

Starejši

Na splošno je treba pri starejših bolnikih odmerke izbrati previdno, običajno na spodnjem koncu razpona odmerkov, kar odraža večjo pogostost zmanjšanja delovanja jeter, ledvic ali srca, ter upoštevati sočasne bolezni ali drugo zdravljenje z drugimi zdravili.

Ker je pri starejših bolnikih verjetneje, da imajo zmanjšano delovanje ledvic, je potrebna previdnost pri izbiri odmerka, poleg tega je treba delovanje ledvic spremljati ter temu ustrezno zmanjšati odmerke.

Otroci in mladostniki

Karmustin je kontraindiciran pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.3) zaradi velikega tveganja za pljučno toksičnost (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe:

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju.

Z rekonstitucijo praška s priloženim vehiklom je treba raztopino pripraviti z dodatkom 27 ml vode za injekcije. Po rekonstituciji in redčenju, kot je priporočeno, nastane bistra, brezbarvna do svetlo rumena osnovna raztopina, ki jo je treba dodatno razredčiti s 500 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje ali glukoze 50 mg/ml (5%) raztopine za injiciranje.

Nastalo pripravljeno raztopino za infundiranje je treba nato takoj intravensko infundirati s kapalno infuzijo v obdobju ene do dveh ur, pri čemer mora biti zdravilo zaščiteno pred svetlobo.

Infuzija ne sme biti krajša od ene ure, saj drugače povzroči pekoč občutek in bolečino na mestu injiciranja. Med dajanjem zdravila je treba injicirani predel opazovati.

Za navodila o rekonstituciji in redčenja zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge nitrozouree ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda depresija kostnega mozga ali mielosupresija.
- Huda (končna) okvara ledvic.
- Otroci in mladostniki.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

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 % pogostnostjo. Ta se lahko pojavi v 3 letih po zdravljenju. Pogostnost neželenih učinkov se zdi povezana z odmerkom, pri čemer so z večjo verjetnostjo za fibrozo pljuč povezani kumulativni odmerki od 1200 do 1500 mg/m². 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 % napovedane forsirane vitalne kapacitete ali difuzijske kapacitete za ogljikov monoksid.

Pri bolnikih, ki so prejeli karmustin v otroštvu ali puberteti, so bili opisani primeri izjemno zakasnjene pojava pljučne fibroze (do 17 let po koncu zdravljenja).

Uporaba karmustina pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, je kontraindicirana, glejte poglavje 4.3.

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

Pri pripravljanih terapijah in SCT so poročali o povečanem tveganju za pljučno toksičnost pri ženskah. Doslej je bilo to povečano tveganje opisano za samo zdravljenje, vključno s pripravljano terapijo brez karmustina (npr. TBI ali busulfan, ciklofosamid) ali s karmustinom (BEAM: karmustin, etopsid, citarabin in melfalan ali CBV: ciklofosamid, karmustin in etopozid).

Zdravljenje z visokimi odmerki karmustina (posebno s 600 mg/m²) pred presaditvijo hematopoetskih matičnih celic je pokazalo povečano tveganje za pojavnost in resnost pljučne toksičnosti. Zato je za uporabo karmustina pri bolnikih z drugimi tveganji za pojav pljučne toksičnosti treba pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja.

Zdravljenje z visokimi odmerki

Zdravljenje z visokimi odmerki karmustina povečuje tveganje in resnost okužb, toksičnosti za srce, jetra, prebavni trakt in ledvice, kakor tudi za bolezni živčnega sistema ter neravnovesja elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija in hipofosfatemija).

Sočasne bolezni in slabo stanje bolezni

Bolniki s pridruženimi boleznimi in slabim stanjem bolezni imajo višje tveganje za pojav neželenih učinkov. To je še posebej pomembno pri starejših bolnikih.

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

Toksičnost za kostni mozeg

Zapoznela in kumulativna toksičnost za kostni mozeg je pogost in hud toksični neželeni učinek karmustina. Vsaj 6 tednov po odmerku je treba pogosto spremljati celotno krvno sliko. V primeru zmanjšane števila trombocitov, levkocitov ali eritrocitov v obtoku zaradi predhodne kemoterapije ali drugega vzroka je treba odmerek prilagoditi; glejte preglednico 1, poglavje 4.2. Poleg tega je treba med zdravljenjem s karmustinom preiskati in redno spremljati delovanje jeter, ledvic in pljuč (glejte poglavje 4.8). Ponovni odmerki karmustina se ne smejo dajati pogosteje kot na vsakih 6 tednov.

Mielosupresija je zelo pogosta in se začne 7–14 dni od prejema odmerka zdravila ter se pozdravi v 42–56 dneh od prejema odmerka. Mielosupresija je povezana z odmerkom in kumulativnim odmerkom ter je pogosto dvofazna. Trombocitopenija je v splošnem bolj izražena od levkopenije, vendar sta oba pojava neželena učinka, povezana z odmerkom. Anemija je pogosta, vendar je pogosto manj izražena.

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).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, da se izognejo zanositvi med zdravljenjem in še najmanj 6 mesecev po njem.

Moškim bolnikom je treba svetovati, da med zdravljenjem s karmustinom in še vsaj 6 mesecev po njem uporabljajo učinkovite kontracepcijske ukrepe (glejte poglavje 4.6).

Alkohol

To zdravilo vsebuje 0,57 % (V/V) etanola (alkohola), tj. do 7,68 g na odmerek, kar je enakovredno 11,32 ml piva ali 4,72 ml vina na odmerek.

Te količine temeljijo na izračunanem primeru s 320 mg karmustina (200 mg/m² za 1,6 m²), raztopljenega v 9,6 ml sterilnega brezvodnega etanola, in volumna 1696 ml (glejte poglavje 6.6).

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom. To je treba upoštevati pri skupinah z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil in vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Parenteralna uporaba

Intraarterijska združljivost ni bila preskušena. V primeru nenamernega intraarterijskega dajanja je mogoče pričakovati hudo poškodbo tkiva.

Eksperimentalno neposredno vbrižganje karmustina v karotidno arterijo je povezano s toksičnostjo za oči.

Med dajanjem karmustina se lahko pojavijo reakcije na mestu dajanja (glejte poglavje 4.8). Glede na možnost ekstravazacije je priporočljivo natančno spremljanje

mesta infundiranja za možno infiltracijo med dajanjem. Posebni načini ravnanja v primeru ekstravazacije trenutno niso znani.

Nehoteni stik rekonstituirane infuzijske raztopine s kožo je povzročil opekline in pretirano pigmentacijo prizadetih področij.

Poročali so o lokalni toksičnosti za mehka tkiva kot posledici ekstravazacije karmustina. Infiltracija karmustina lahko povzroča zatekanje, bolečino, eritem, pekoč občutek in nekrozo kože.

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, hudi, domnevni povečani toksični učinek karmustina (zaradi zaviranja presnove karmustina) ali zvečano mielotoksičnost (npr. levkopenijo in nevtropenijo).

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.

Pri uporabi v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili, npr. metotreksatom, ciklofosfamidom, prokarbazinom, klormetinom (dušikovim iperitom), fluorouracilom, vinblastinom, aktinomicinom (daktinomicinom), bleomicinom, doksorubicinom (adriamicinom) ali pri bolnikih, pri katerih je zaloga kostnega mozga zaradi same bolezni ali predhodnega zdravljenja zmanjšana, je mogoče pričakovati pojav trombopenije in levkopenije.

Obstaja možnost navzkrižne odpornosti z drugimi alkilirajočimi učinkovinami, npr. s klorometinom in ciklofosfamidom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, da se izogone zanositvi med zdravljenjem in še najmanj 6 mesecev po njem.

Moškim bolnikom je treba svetovati, da med zdravljenjem s karmustinom in še vsaj 6 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. Če se karmustin uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem

(prejemanjem) karmustina zanosi, je treba bolnico 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 Tillomed Pharma je med dojenjem in do 7 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

Študije o posledicah zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile opravljene.

Vendar je treba upoštevati možnost, da lahko količina alkohola v teh farmacevtskih 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 1 % 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 $\geq 5\%$.

Visok odmerek je opredeljen kot $> 200 \text{ mg/m}^2$.

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki karmustina so v naslednji preglednici navedeni glede na klasifikacijo organskih sistemov MedDRA in pogostnost pojavljanja, ki je glede na resnost navedena v padajočem vrstnem redu: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ 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
		Klinično pomembni neželeni učinki so navedeni v <i>ležeči pisavi</i>
Infekcijske in parazitske bolezni	Neznana pogostnost	Oportunistične okužbe (vključno s smrtnim izidom)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti	Akutna levkemija, displazija kostnega mozga – po dolgotrajni uporabi.
	Neznana pogostnost	Sekundarne malignosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	Anemija.
	Zelo pogosti	<i>Mielosupresija.</i>
Bolezni imunskega sistema	Neznana pogostnost	Alergijska reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Neznana pogostnost	Motnje elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija in hipofosfatemija)
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Ataksija, omotica, glavobol.
	Pogosti	Encefalopatija (zdravljenje z velikimi odmerki in omejenimi odmerki).
	Neznana pogostnost	Bolečine v mišicah, epileptični status, epileptični napad, tonični klonični napad (generalizirani epileptični napad).
Očesne bolezni	Zelo pogosti	Očesna toksičnost, prehodna pordelost veznic in zamegljen vid zaradi mrežničnih krvavitev.
	Redki	Nevroretinitis
Srčne bolezni	Zelo pogosti	Hipotenzija zaradi vsebnosti alkohola v vehiklu (zdravljenje z velikimi odmerki)
	Neznana pogostnost	Tahikardija, bolečina v prsnem košu
Žilne bolezni	Zelo pogosti	Flebitis
	Redki	Venookluzivna bolezen (zdravljenje z velikimi odmerki).
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	<i>Pljučna toksičnost, intersticijska fibroza (pri dolgotrajnem zdravljenju in kumulativnem odmerku* > 1400 mg/m²) pnevmonitis (za odmerke >450 mg/m²).</i>
	Redki	<i>Intersticijska fibroza (pri manjših odmerkih).</i>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	<i>Huda slabost in bruhanje; emetogeni potencial > 250 mg/m² srednje-visoko; začetek v 2–4 urah po prejetem odmerku in traja 4–6 ur</i>
	Pogosti	Anoreksija, zaprtost, driska, stomatitis.
	Redki	Krvavitev v prebavilih
	Ni znana pogostnost	Nevropenični enterokolitis

Organski sistem MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Klinično pomembni neželeni učinki so navedeni v <i>ležechi pisavi</i>		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Hepatotoksičnost, reverzibilna, pojavi se do 60 dni po dajanju (zdravljenje z velikimi odmerki in odmerki omejujoča), pokaže se z: <ul style="list-style-type: none"> - reverzibilnim povečanjem bilirubina - reverzibilnim povečanjem alkalne fosfataze - reverzibilnim povečanjem SGOT (serumske glutamat-oksaloacetat transaminaze).
Bolezni kože in podkožja	Neznana pogostnost	<i>Nevarnost ekstravazacije: mehurjevec</i>
	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.
Bolezni sečil	Neznana pogostnost	Ledvična odpoved, azotemija, zmanjšanje volumna ledvic
	Redki	<i>Toksičnost za ledvice</i>
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	Ginekomastija.
	Neznana pogostnost	Neplodnost, teratogenost.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Pekoč občutek na mestu injiciranja
	Zelo redki	Tromboflebitis

¹Po izkušnjah v obdobju trženja se pljučna toksičnost kaže tudi kot pnevmonitis in intersticijska pljučna bolezen.

*Poročali so o povečanem tveganju za pljučno toksičnost pri zdravljenju s pripravljalnimi terapijami in HPCT za ženske. Doslej je bilo to povečano tveganje opisano za samo zdravljenje, vključno s pripravljalnimi terapijami brez karmustina (npr. TBI ali busulfan-ciklofosamid) ali s karmustinom (BEAM: karmustin, etoposid, citarabin in melfalan ali CBV: ciklofosamid, karmustin in etoposid).

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. Trombocitopenija je na splošno bolj izrazita kot levkopenija, pri obeh neželenih učinkih pa je potrebna omejitev odmerka. Anemija je pogosta, vendar je običajno manj izrazita.

Očesne bolezni

Hitra intravenska infuzija lahko povzroči krvavitev v veznici, ki nastopi v 2 urah, traja pa približno 4 ure.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pljučna fibroza (s smrtnim izidom), pljučna infiltracija

Pri do 30 % bolnikov je bila opažena pljučna toksičnost. Če se je pljučna toksičnost pojavila zgodaj (v 3 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, bolezi 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/m² 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 %, so še posebej ogroženi.

Pri bolnikih, ki so prejeli 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 8 podleglo pljučni fibrozi. Dva od teh 8 primerov sta se pojavila v prvih 3 letih zdravljenja, šest pa se jih je pojavilo od 8 do 13 let po zdravljenju. Srednja starost bolnikov, ki so ob zdravljenju umrli, je bila 2,5 leta (od 1 do 12 let), srednja 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 5 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/m², intersticijska bolezen pljuč pa se pojavi pri dolgotrajnem zdravljenju in kumulativnem odmerku > 1400 mg/m².

Emetogeni potencial

Emetogeni potencial je velik pri odmerkih > 250 mg/m² in velik do srednji pri odmerkih ≤ 250 mg/m². Slabost in bruhanje sta huda in se začeta v 2 do 4 urah po dajanju ter trajata od 4 do 6 ur.

Ledvična toksičnost

Ledvična toksičnost je redka, vendar se pojavi pri kumulativnih odmerkih < 1000 mg/m². Po visokih kumulativnih odmerkih in po dolgotrajnem zdravljenju s karmustinom in sorodnimi nitrozosečninami so poročali o spremembah v ledvicah z zmanjšanim volumnom ledvic, progresivni azotemiji in odpovedi ledvic. Občasno so po nizkih skupnih odmerkih opazili tudi okvaro ledvic.

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

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, encefalomyelitis.

Specifični antidot ni na voljo. Niso znane snovi, ki bi ščitile pred mielosupresijo. Učinkovit ukrep je lahko presaditev kostnega mozga.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Karmustin (1,3-bis (2-kloroetil)-1-nitrozosečnina) 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 delovanje karmustina se na splošno šteje, da je za njegov učinek na tumorje manj pomembno kot alkilirajoče 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 intermedie, ki lahko učinkujejo alkilirajoče in karbamoilirajoče. Alkilirajoči intermedie 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

Karmustin 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 lipidotopnosti in pomanjkanja ionizacije pri fiziološkem pH karmustin zelo dobro prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Ravni radioaktivnosti v cerebrospinalni tekočini so vsaj za 50 % višje kot ravni, sočasno izmerjene v plazmi.

Za kinetiko karmustina pri človeku je značilen dvoprekadni model. Po enournem intravenskem infundiranju se plazemska koncentracija karmustina zniža na dvofazen način. Razpolovni čas α je od 1 do 4 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 % celotnega odmerka izloči z urinom, približno 10 % pa kot izdihani CO₂. Kaj se zgodi s preostalimi 20–30 % odmerka ni ugotovljeno.

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 pri klinično pomembnih odmerkih karcinogen pri podganah in miših z izrazitim povečanjem pojavnosti tumorjev.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

Jih ni.

Vehikel

etanol, brezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopina za infundiranje je nestabilna v vsebnikih iz polivinilklorida (PVC). Raztopino karmustina lahko odmerjate samo iz steklenic ali iz polipropilenskih vsebnikov, pri čemer morate uporabiti komplet za infuzijo brez PVC.

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

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj.

Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika, običajno pa čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, razen če sta bili rekonstitucija in redčenje opravljeni v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Rekonstituirana osnovne raztopine, dodatno redčena s 500 ml natrijevega klorida raztopine za injiciranje ali glukoze 50 mg/ml (5 %) raztopine za injiciranje, v steklenih ali polipropilenskih vsebnikih, je fizično in kemično stabilna 4 ure pri 15–25 °C, če je zaščitena pred svetlobo. Te raztopine so v hladilniku (2–8 °C) stabilne do 24 ur in dodatne 3 ure pri 15–25 °C, če so zaščitene pred svetlobo.

Raztopino je treba do konca dajanja zaščititi pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Viale shranjujte v zunanji ovojnini 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

Rumenorjava steklena viala (30 ml) tipa I s temnosivim zamaškom iz bromobutilne gume, zatesnjenim s polipropilensko zaporko.

Vehikel

Prozorna steklena viala (5 ml) tipa I s sivim zamaškom iz bromobutilne gume, zatesnjenim s polipropilensko zaporko.

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo ne vsebuje konzervansov in ni predvideno kot viala za več odmerkov. Rekonstitucijo in nadaljnje redčenje je treba izvesti v aseptičnih pogojih.

Shranjevanje karmustina pri 27 °C ali višji temperaturi lahko povzroči utekočinjenje snovi, saj ima karmustin nizko tališče (pribl. med 30,5 °C in 32,0 °C). Znak razpada je plast olja, ki se pojavi na dnu viala in ki je vidna, ko vialo izpostavite močni svetlobi. Tega zdravila ne smete več uporabljati. V neodprti viali se lahko fizično pojavijo ostri lističi ali celo trda masa, pri čemer pa ne pride do razpada karmustina.

Rekonstitucija in redčenje ene viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje

Karmustin (100 mg prašek) raztopite s 3 ml priloženega sterilnega ohlajenega etanolnega vehikla v primarni ovojnini (viala iz rjavega stekla). Karmustin je treba pred dodatkom sterilne vode za injekcije popolnoma raztopiti v etanolu. Prašek se lahko raztaplja do 2 minuti. Alkoholni raztopini nato aseptično dodajte 27 ml sterilne vode za injekcije. 30 ml osnovne raztopine je treba temeljito premešati.

En ml rekonstituirane osnovne raztopine bo vseboval 3,3 mg karmustina v 10 % etanolu in imel vrednost pH od 4,0 do 6,8.

Rezultat rekonstitucije, izvedene v skladu z navodili, je rumenkasta raztopina.

30 ml osnovne raztopine je treba takoj redčiti z dodajanjem 30 ml osnovne raztopine k 500 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopini za injiciranje ali k 500 ml glukoze 50 mg/ml (5 %) raztopini za injiciranje. 530 ml razredčene raztopine (tj. pripravljene raztopine) je treba pred uporabo mešati vsaj 10 sekund. Infuzijo je treba dati z infuzijskim kompletom iz PE, ki ne vsebuje PVC.

Pripravljeno raztopino je treba dajati 1–2 uri, zaščiteno pred svetlobo. Dajanje je treba zaključiti v 3 urah po rekonstituciji/razredčitvi zdravila.

Infundiranje karmustina, ki traja manj kot 1 uro, lahko povzroči močno bolečino in pekočino na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.2.).

Upoštevati je treba smernice za varno ravnanje s citostatiki in njihovo varno odstranjevanje.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Nemčija

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

H/19/02659/001

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.10.2019

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 09. 2021