

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carmustine medac 100 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține carmustină 100 mg.

După reconstituire și diluare (vezi pct. 6.6), 1 ml de soluție conține carmustină 3,3 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare fiolă de solvent conține etanol anhidru 3 ml (echivalent cu 2,37 g).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere: liofilizat sau pulbere albicioasă până la galben-deschis.

Solvent: lichid limpede incolor.

pH-ul și osmolaritatea soluțiilor perfuzabile gata de utilizare sunt:

pH 4,0 până la 5,0 și 385-397 mOsm/l (dacă este diluată în soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml [5 %]) și

pH 4,0 până la 6,8 și 370-378 mOsm/l (dacă este diluată în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml [0,9 %]).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carmustina este indicat la adulți în următoarele tumori maligne în monoterapie sau în asociere cu alte substanțe antineoplazice și/sau alte măsuri terapeutice (radioterapie, chirurgie):

- tumori cerebrale (glioblastom, gliom cerebral, meduloblastom, astrocitom și ependimom), metastaze cerebrale;
- terapie secundară în limfom non-Hodgkin și în boala Hodgkin.
- Tumori ale tractului gastro-intestinal,
- Melanom malign în combinație cu alte medicamente antineoplazice
- ca tratament pregătitor înainte de transplantul de celule precursoare hematopoietice (HPCT) autologe în boli hematologice maligne (boala Hodgkin/limfom non-Hodgkin).

4.2 Doze și mod de administrare

Carmustine medac trebuie administrat numai de specialiști cu experiență în domeniul chimioterapiei și sub supraveghere medicală adecvată.

Doze

Doza inițială

Doza recomandată de Carmustine medac administrată intravenos în monoterapie la pacienții netratați anterior este de 150 până la 200 mg/m², la intervale de 6 săptămâni. Aceasta poate fi administrată ca doză unică sau divizată în perfuzii zilnice, respectiv 75 până la 100 mg/m², în două zile succesive.

Dacă Carmustine medac este utilizat în asociere cu alte medicamente mielosupresive sau la pacienți a căror rezervă de măduvă osoasă este epuizată, dozele trebuie ajustate în funcție de profilul hematologic al pacientului, conform indicațiilor de mai jos.

Monitorizarea și dozele ulterioare

Nu trebuie administrat o serie nouă de Carmustine medac până când elementele circulante din sânge nu au revenit la valori acceptabile (număr trombocite peste 100 000/mm³, număr leucocite peste 4 000/mm³), iar acest lucru are loc, de obicei, în decurs de șase săptămâni. Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent și nu trebuie administrate serii repetate înainte de șase săptămâni, din cauza toxicității hematologice întârziate.

Dozele administrate după doza inițială trebuie ajustate în funcție de răspunsul hematologic al pacientului la doza anterioară, atât în cazul utilizării în monoterapie, cât și în cazul terapiei asociate cu alte medicamente mielosupresive. Schema următoare este sugerată ca ghid pentru ajustarea dozei:

Tabelul 1

<i>Valoare minimă după doza anterioară</i>		<i>Procentul din doza anterioară care va fi administrat</i>
<i>Leucocite/mm³</i>	<i>Trombocite/mm³</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%

În cazurile în care valorile minime după administrarea dozei inițiale nu sunt similare pentru leucocite și trombocite (de exemplu leucocite > 4 000 și trombocite < 25 000), trebuie utilizată valoarea care reprezintă procentul cel mai mic din doza anterioară (de exemplu trombocite < 25 000, atunci trebuie administrat un maxim de 50 % din doza anterioară).

Nu există limite pentru perioada de administrare a terapiei cu carmustină. În cazul în care tumora rămâne incurabilă sau apar reacții adverse intolerabile, terapia cu carmustină trebuie întreruptă.

Tratament pregătitor înainte de HPCT

Carmustina se administrează intravenos în asociere cu alți agenți chimioterapeutici la pacienți cu boli hematologice maligne înainte de HPCT, în doza de 300 – 600 mg/m².

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Carmustina este contraindicată la copii și adolescenți cu vârsta <18 ani (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

În general, selectarea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie să se facă cu atenție, de obicei începând de la limita inferioară a intervalului de doze, ținând cont de frecvența mai mare a funcției hepatice, renale sau cardiace reduse, și trebuie să ia în considerare afecțiunile concomitente sau tratamentul cu alte medicamente. Deoarece este de așteptat ca pacienții vârstnici să aibă o funcție renală redusă, trebuie luate măsuri de precauție în selectarea dozei, iar rata de filtrare glomerulară trebuie monitorizată și doza redusă în funcție de aceasta.

Insuficiență renală

Pentru pacienții cu insuficiență renală, doza de Carmustine medac trebuie scăzută dacă rata de filtrare glomerulară este redusă.

Mod de administrare

Carmustine medac este destinat pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluarea ulterioară.

Prin reconstituirea pulberii cu solventul furnizat, trebuie preparată o soluție prin adăugarea unei cantități suplimentare de 27 ml apă pentru preparate injectabile. Reconstituirea și diluarea, conform indicațiilor, au ca rezultat o soluție stoc limpede, incoloră până la galben deschis, care trebuie diluată ulterior cu 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %).

După aceea, soluția perfuzabilă rezultată, gata de utilizare, trebuie administrată imediat prin perfuzie intravenoasă, pe parcursul unei perioade de una până la două ore, soluția fiind protejată de lumină. Durata perfuziei nu trebuie să fie mai puțin de o oră, deoarece, în caz contrar, aceasta duce la senzația de arsură și durere la locul injectării. Locul injectării trebuie monitorizat în timpul administrării.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Deprimare severă a măduvei osoase
- Insuficiență renală severă (stadiu terminal)
- Copii și adolescenți
- Alăptarea

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A fost raportată toxicitate pulmonară caracterizată prin infiltrate pulmonare și/sau fibroză cu o frecvență ce ajunge până la 30 %. Aceasta poate apărea în interval de 3 ani de la tratament și se pare că este asociată cu doza, dozele cumulative de 1 200-1 500 mg/m² fiind asociate cu o probabilitate crescută de fibroză pulmonară. Factorii de risc includ fumatul, prezența unei afecțiuni respiratorii, anomalii radiografice preexistente, iradierea toracică secvențială sau concomitentă și asocierea cu alte substanțe care provoacă afectare pulmonară. Trebuie efectuate studii asupra funcției pulmonare inițiale și radiografie toracică, precum și teste frecvente ale funcției pulmonare pe parcursul tratamentului. Pacienții cu un nivel inițial sub 70 % din capacitatea vitală forțată (CVF) estimată sau cu capacitate de difuzie a monoxidului de carbon (DLCO) prezintă un risc special.

A fost raportat un risc crescut de toxicitate pulmonară în timpul tratamentului cu scheme de pregătire și HPCT în cazul femeilor. Până acum, acest risc crescut este descris pentru tratamentul ca atare, incluzând schemele de pregătire fără carmustină (de ex. TBI sau busulfan-ciclofosamidă) sau cu carmustină (BEAM: carmustină, etopozidă, citarabină și melfalan sau CBV: ciclofosamidă, carmustină și etopozidă).

S-a demonstrat că tratamentul cu carmustină în doză mare (în special cu 600 mg/m²) înainte de transplantul de celule stem hematopoietice crește riscul de incidență și severitatea toxicității pulmonare. Prin urmare, în cazul pacienților care prezintă alte riscuri de toxicitate pulmonară, se recomandă punerea în balanță a riscurilor și beneficiilor utilizării carmustinei.

În tratamentul cu carmustină în doză mare, crește riscul și severitatea infecțiilor, toxicității cardiace, hepatice, gastrointestinale și afecțiunilor sistemului nervos și anomaliilor electrolitice (hipopotasemie, hipomagnezieemie și hipofosfatemie).

Pacienții care au comorbidități și o stare agravată a bolii prezintă un risc crescut de reacții adverse. Acest lucru este valabil în mod special pentru pacienții vârstnici.

De asemenea, funcția hepatică și cea renală trebuie verificate înainte de tratament și monitorizate regulat pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.8).

În timpul tratamentului cu agenți chimioterapeutici, enterocolita neutropenică poate apărea ca reacție adversă asociată tratamentului.

Carmustina este carcinogenă la șobolani și șoareci în doze mai mici decât doza recomandată la om, exprimată în funcție de suprafața corporală. (vezi pct. 5.3).

Toxicitatea la nivelul măduvei osoase reprezintă o reacție adversă toxică frecventă și gravă la carmustină. Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent timp de cel puțin șase săptămâni după administrarea dozei. În cazul unui număr redus de trombocite, leucocite sau eritrocite circulante, fie din cauza chimioterapiei anterioare, fie dintr-o altă cauză, doza trebuie ajustată, vezi Tabelul 1, pct. 4.2. Funcțiile hepatică, renală și pulmonară trebuie verificate și monitorizate regulat pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.8). Dozele repetate de Carmustine medac nu trebuie administrate mai frecvent de șase săptămâni. Toxicitatea carmustinei la nivelul măduvei osoase este cumulativă și, prin urmare, trebuie luată în considerare ajustarea dozei, în funcție de valorile minime ale parametrilor hemogramelor obținute după administrarea dozelor anterioare (vezi pct. 4.2).

Administrarea de carmustină direct în artera carotidă este considerată experimentală și a fost asociată cu toxicitate oculară.

O doză de 600 mg/m² din acest medicament, administrată unui adult cu o greutate de 70 kg, determină expunerea la 370 mg/kg de etanol, care poate cauza o creștere a alcoolemiei la aproximativ 61,7 mg/100 ml. Prin comparație, la un adult care consumă un pahar de vin sau 500 ml de bere, alcoolemia probabilă este de aproximativ 50 mg/100 ml. Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin, de exemplu, propilenglicol sau etanol poate conduce la acumularea etanolului și poate induce reacții adverse. Deoarece acest medicament este în general administrat lent, cu o durată de 6 ore, efectele alcoolului pot fi reduse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Fenitoină și dexametazonă

În cazul administrării concomitente cu medicamente chimioterapeutice, trebuie anticipată o activitate redusă a medicamentelor antiepileptice.

Cimetidină

Utilizarea concomitentă cu cimetidina duce la un efect toxic întârziat, major, suspectat, crescut al carmustinei (din cauza inhibării metabolizării carmustinei).

Digoxină

Utilizarea concomitentă cu digoxina duce la un efect întârziat, moderat, suspectat, redus al digoxinei (din cauza absorbției reduse de digoxină).

Melfalan

Utilizarea concomitentă cu melfalan duce la un risc crescut de toxicitate pulmonară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepție la bărbați și femei

Femeile trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă pentru a evita să rămână gravide în timpul tratamentului și cel puțin 6 luni după tratament.

Pacienții bărbați trebuie sfătuiți să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu

carmustină și cel puțin 6 luni după tratament.

Sarcina

Carmustina nu trebuie administrată pacientelor gravide. Nu a fost demonstrată utilizarea sigură în timpul sarcinii și, de aceea, beneficiul trebuie evaluat cu atenție, raportat la riscul de toxicitate. Carmustina este embriotoxică la șobolani și iepuri și teratogenă la șobolani când este administrată în doze echivalente dozei recomandate la om (vezi pct. 5.3). În cazul în care Carmustine medac este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul administrării de Carmustine medac, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă carmustina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Carmustine medac este contraindicat în timpul alăptării și până la șapte zile după tratament (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Carmustina poate afecta fertilitatea masculină. Bărbații trebuie informați în legătură cu riscul posibil de infertilitate și trebuie să apeleze la consiliere pentru fertilitate/planificare familială înaintea tratamentului cu carmustină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Carmustine medac nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luată în considerare posibilitatea ca alcoolul conținut în acest medicament să poată afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Tabelul include reacțiile adverse prezente în timpul tratamentului cu acest medicament, dar care nu au în mod necesar o relație cauzală cu medicamentul. Deoarece studiile clinice sunt efectuate în condiții foarte specifice, ratele reacțiilor adverse observate pot să nu reflecte ratele observate în practica clinică. În general, reacțiile adverse sunt incluse dacă au fost raportate la mai mult de 1 % dintre pacienții din monografia medicamentului sau din studiile pivot și/sau demonstrate ca având importanță clinică. Când sunt disponibile studii controlate cu placebo, reacțiile adverse sunt incluse dacă incidența este $\geq 5\%$ mai mare în grupul de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul următor include reacțiile adverse la carmustină în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, prezentate în ordine descrescătoare a gravității:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), Foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Necunoscută	Infecții oportuniste (inclusiv letale)

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Leucemie acută, displazia măduvei osoase – ca urmare a utilizării pe termen lung.
Tulburări hematologice și limfatice		
	Foarte frecvente	Mielosupresie.
	Frecvente	Anemie.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Ataxie, amețeli, cefalee.
	Frecvente	Encefalopatie (tratamentul cu doză mare și cauză pentru limitarea dozei).
	Necunoscută	Dureri musculare, status epilepticus, convulsii, crize de grand mal.
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Toxicități oculare, eritem temporar al mucoasei conjunctivale și vedere încețoșată din cauza hemoragiilor retiniene.
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială, din cauza conținutului de alcool al solventului (terapie cu doză mare).
	Cu frecvență necunoscută	Tahicardie
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Flebită.
	Rare	Boală veno-ocluzivă (terapie cu doză mare).
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Toxicitate pulmonară, fibroză interstițială (în caz de terapie prelungită și doză cumulativă)* Pneumonie.
	Rare	Fibroză interstițială (terapie cu doze reduse).
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Potențial emetogen. Greață și vărsături – severe
	Frecvente	Anorexie, constipație, diaree, stomatită.

Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatotoxicitate reversibilă, tardivă, chiar până la 60 de zile după administrare (terapie cu doză mare și cu limitarea dozei), manifestată prin: <ul style="list-style-type: none"> - creștere reversibilă a bilirubinemie, - creștere reversibilă a concentrațiilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline, - creștere reversibilă a valorilor serice ale SGOT.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Dermatită apărută în caz de utilizare topică, care se ameliorează prin reducerea concentrației produsului compus, hiperpigmentare tranzitorie în caz de contact accidental cu tegumentele.
	Frecvente	Alopecie, eritem (din cauza conținutului de alcool al solventului; crește odată cu timpul de administrare < 1-2 ore), reacție la locul injectării.
	Necunoscută	Risc de extravazare: substanță vezicantă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Toxicitate renală.
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Rare	Ginecomastie.
	Necunoscută	Infertilitate, teratogeneza.
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	Tulburări electrolitice (hipopotasemie, hipomagneziemie și hipofosfatemie)

* A fost raportat un risc crescut de toxicitate pulmonară la tratamentul cu scheme de pregătire și HPCT în cazul femeilor. Până acum, acest risc crescut este descris pentru tratamentul ca atare, incluzând schemele de pregătire fără carmustină (de ex. TBI sau busulfan-ciclofosamidă) sau cu carmustină (BEAM: carmustină, etopozidă, citarabină și melfalan sau CBV: ciclofosamidă, carmustină și etopozidă).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Mielosupresie

Mielosupresia este foarte frecventă și debutează la 7-14 zile după administrare, cu recuperare la 42-56 zile după administrare. Mielosupresia este asociată cu doza și cu doza cumulativă și deseori este bifazică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Fibroza pulmonară (cu evoluție letală), infiltrare pulmonară

Toxicitatea pulmonară a fost observată la până la 30 % dintre pacienți. În cazurile în care toxicitatea pulmonară a debutat precoce (în primii 3 ani de tratament), au apărut infiltrate pulmonare și/sau fibroză pulmonară, unele cu evoluție letală. Pacienții au avut vârsta între 22 luni și 72 ani. Factorii de risc includ fumatul, prezența unei afecțiuni respiratorii, anomalii radiografice existente, iradierea toracică secvențială sau concomitentă, precum și asocierea cu alte substanțe active care pot provoca afectarea pulmonară. Incidența reacțiilor adverse este probabil asociată cu doza; dozele cumulative de 1 200-1 500 mg/m² au fost asociate cu o probabilitate mai mare de fibroză pulmonară. În timpul tratamentului, trebuie efectuate regulat teste ale funcției pulmonare (CVF, DLCO). Pacienții care au prezentat o valoare inițială < 70 % din capacitatea vitală forțată sau capacitate de difuzie a monoxidului de carbon la aceste teste prezintă un risc special.

În cazul pacienților tratați cu carmustină în copilărie sau adolescență, au fost descrise cazuri de debut extrem de tardiv al fibrozei pulmonare (până la 17 ani după tratament). Observarea pe termen lung a 17 pacienți care au supraviețuit tumorilor cerebrale din copilărie a indicat că 8 dintre aceștia au decedat din cauza fibrozei pulmonare. Două din aceste 8 decese au avut loc în primii 3 ani de tratament, iar 6 dintre acestea au avut loc la 8-13 ani după tratament. Vârsta medie a pacienților care au decedat în timpul tratamentului a fost 2,5 ani (1-12 ani), vârsta medie a supraviețuitorilor pe termen lung cu tratament a fost 10 ani (5-16 ani). Toți pacienții cu vârsta mai mică de 5 ani în momentul tratamentului au decedat din cauza fibrozei pulmonare; nici doza de carmustină, nici o doză suplimentară de vincristină sau iradierea spinală nu au avut vreo influență asupra rezultatului final.

Toți supraviețuitorii rămași disponibili pentru urmărire au fost diagnosticați cu fibroză pulmonară. Administrarea carmustinei la copii și adolescenți < 18 ani este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Toxicitatea pulmonară s-a manifestat și în etapa ulterioară punerii pe piață, sub formă de pneumonie și boală pulmonară interstițială. Pneumonia se observă la doze >450 mg/m², iar boala pulmonară interstițială se observă în cazul terapiei prelungite și la o doză cumulativă > 1 400 mg/m².

Potențial emetogen

Potențialul emetogen este mare la doze >250 mg/m² și crescut până la moderat la doze ≤250 mg/m². Greața și vărsăturile sunt severe și debutează în decurs de 2-4 ore de la administrare și durează timp de 4-6 ore.

Toxicitate renală

Toxicitatea renală este rară, dar apare în cazul dozelor cumulative < 1 000 mg/m².

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Principalul simptom al intoxicației este mielosupresia. În plus, pot apărea următoarele reacții adverse grave: necroza hepatică, pneumonia interstițială, encefalomielita. Nu este disponibil un antidot specific.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, agenți alchilanți, nitrozuree, codul ATC: L01AD01

Mecanism de acțiune

Carmustina este un agent antineoplazic nespecific al fazei ciclului celular de tip nitrozuree, care exercită citotoxicitate tumorală prin mecanisme multiple. Ca agent alchilant, poate alchila siturile reactive din nucleoproteine, interferând astfel cu sinteza ADN și ARN și cu repararea ADN-ului. Acesta poate forma legături încrucișate intercatenare în ADN, care împiedică replicarea și transcrierea

ADN. În plus, carmustina este cunoscută pentru carbamilarea reziduurilor de lizină din proteine, provocând inactivarea ireversibilă a enzimelor, inclusiv a glutatión reductazei. Activitatea de carbamilare a carmustinei este considerată, în general, mai puțin semnificativă decât activitatea de alchilare, în ceea ce privește acțiunea sa asupra tumorii, dar carbamilarea poate contribui la inhibarea reparării ADN-ului.

Efecte farmacodinamice

Activitățile antineoplazice și toxice ale carmustinei pot fi determinate de metabolii săi. Carmustina și tipurile de nitrozuree asociate sunt instabile în soluții apoase și se descompun spontan în produși intermediari reactivi, care au efect de alchilare și carbamilare. Intermediarii alchilanți sunt considerați responsabili pentru efectul antitumoral al carmustinei. Totuși, opiniile sunt împărțite referitor la rolul intermediarilor de carbamilare ca mediatori ai efectelor biologice ale nitrozureei. Pe de o parte, s-a raportat că activitatea de carbamilare contribuie la proprietățile citotoxice ale medicamentelor nemetabolizate, prin inhibarea enzimelor de reparare a ADN-ului. Pe de altă parte, s-a presupus că produșii rezultați prin carbamilare pot media anumite efecte toxice ale carmustinei.

Carmustina trece prin bariera hematoencefalică, în special din cauza naturii sale lipofile.

Copii și adolescenți

Carmustine medac nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, din cauza riscului crescut de toxicitate pulmonară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Carmustina administrată intravenos se descompune rapid, fără substanță intactă detectabilă după 15 minute. Din cauza liposolubilității bune și a absenței ionizării la pH fiziologic, carmustina se transferă foarte bine prin bariera hematoencefalică. Nivelurile de radioactivitate în lichidul cefalorahidian sunt cu cel puțin 50 % mai mari decât cele măsurate în plasmă în același timp. Cinetica carmustinei la om se caracterizează printr-un model bicompartimentat. După perfuzia intravenoasă pe parcurs de 1 oră, concentrația de carmustină din plasmă scade într-o manieră bifazică. Timpul de înjumătățire plasmatică α este de 1-4 minute, iar timpul de înjumătățire plasmatică β este de 18-69 minute.

Metabolizare

Se presupune că metabolii carmustinei determină activitatea antineoplazică și toxică a acesteia.

Eliminare

Aproximativ 60-70 % din doza totală se excretă în urină în 96 de ore, iar aproximativ 10 % se elimină sub formă de CO₂ prin respirație. Nu s-a determinat ce se întâmplă cu substanța rămasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carmustina a fost embriotoxică și teratogenă la șobolani și embriotoxică la iepuri, în doze echivalente dozei recomandate la om. Carmustina a afectat fertilitatea șobolanilor masculi la doze mai mari decât doza recomandată la om. Carmustina, în doze relevante din punct de vedere clinic, a fost carcinogenă la șobolani și șoareci.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Fără excipienți.

Solvent

Etanol, anhidru.

6.2 Incompatibilități

Soluția pentru administrare intravenoasă este instabilă în recipiente din policlorură de vinil. Orice material plastic care intră în contact cu soluția perfuzabilă de carmustină (de exemplu setul pentru perfuzie etc.) trebuie să fie din plastic de tip polietilenă, fără PVC, în caz contrar trebuie utilizate recipiente din sticlă.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După reconstituire și diluare

Soluția trebuie administrată în interval de 3 ore de la reconstituirea și diluarea medicamentului. Soluția trebuie protejată de lumină până la finalizarea administrării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta în condiții de refrigerare (2°C - 8°C).

A se păstra flaconul și fiola în cutia de carton, pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluarea ulterioară, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere

Flacon din sticlă brună hidrolitică tip I (50 ml), cu dop din cauciuc bromobutil 20 mm, gri deschis și sigilat cu capac detașabil din aluminiu, roșu închis.

Solvent

Fiolă din sticlă incoloră tip I (5 ml).

Un ambalaj conține un flacon cu 100 mg de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și o fiolă cu 3 ml de solvent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea de carmustină sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă nu conține conservanți și nu este destinată ca flacon pentru doze repetate. Reconstituirea și diluările ulterioare trebuie efectuate în condiții aseptice.

Liofilizatul congelat nu conține conservanți și este adecvat pentru o singură utilizare. Liofilizatul se prezintă ca o pulbere fină, totuși manipularea îl poate face să pară un liofilizat mai greu și mai granulos decât liofilizatul pulbere, din cauza instabilității mecanice a produsului de liofilizare. Prezența unei pelicule uleioase poate fi un indiciu al dezghețării medicamentului. Astfel de produse nu sunt acceptate pentru utilizare, din cauza riscului ca variația de temperatură să depășească 30 °C. Acest medicament nu mai trebuie utilizat. Dacă nu se poate asigura faptul că medicamentul a fost răcit în mod corespunzător, se inspectează imediat fiecare flacon din cutie. Pentru verificare, se ține flaconul la lumină.

Reconstituirea și diluarea pulberii pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flaconul de carmustină (100 mg pulbere) se dizolvă cu 3 ml din solventul steril refrigerat, care conține

etanol, furnizat în ambalajul primar (flacon din sticlă maro). Carmustina trebuie să fie complet dizolvată în etanol, înainte de adăugarea apei sterile pentru preparate injectabile. După aceea, se adăugă în condiții aseptice 27 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile la soluția de alcool. Soluția stoc de 30 ml trebuie amestecată bine. Conform indicațiilor, reconstituirea are ca rezultat o soluție stoc limpede, incoloră până la galben deschis.

Cantitatea de 30 ml de soluție stoc trebuie diluată imediat prin adăugarea celor 30 ml de soluție stoc la 500 ml soluție injectabilă de glucoză 5 % sau la 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), în recipiente de sticlă. Soluția diluată de 530 ml (respectiv soluția gata de utilizare) trebuie amestecată timp de cel puțin 10 secunde înainte de administrare. Soluția gata de utilizare trebuie administrată pe durata a 1-2 ore, iar administrarea trebuie finalizată în interval de 3 ore de la reconstituirea medicamentului.

Administrarea perfuziei trebuie efectuată cu ajutorul unui set de perfuzie din PE fără PVC. În timpul administrării medicamentului, recipientul trebuie să fie fabricat dintr-o sticlă corespunzătoare. Ulterior, soluția gata de utilizare trebuie protejată de lumină (de exemplu, cu ajutorul unei folii din aluminiu înfășurate în jurul recipientului cu soluția gata de utilizare) și, de preferință, trebuie păstrată la temperaturi sub 20 °C-22 °C, deoarece carmustina se descompune rapid la temperaturi mai mari.

Perfuzarea Carmustine medac în perioade mai scurte de o oră poate provoca o durere intensă și senzația de arsură la locul injectării (vezi pct 4.2).

Trebuie respectate recomandările privitoare la manipularea sigură și eliminarea agenților antineoplazici.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1278/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 iulie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 5 mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea **RPAS** privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Carmustine medac 100 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
carmustină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține carmustină 100 mg.
După reconstituire și diluare, 1 ml de soluție conține carmustină 3,3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Etanol. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon cu 100 mg pulbere

1 fiolă cu 3 ml solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: Manipulați cu atenție.

Evitați contactul pielii cu concentratul pentru soluție perfuzabilă. Poate cauza malformații congenitale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire/diluare: A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta în condiții de refrigerare.

A se păstra flaconul și fiola în cutia de carton, pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Trebuie respectate recomandările privitoare la eliminarea sigură a agenților antineoplazici.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1278/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON CU PULBERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Carmustine medac 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

carmustină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține carmustină 100 mg.

După reconstituire și diluare, 1 ml de soluție conține carmustină 3,3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

100 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: a se utiliza cu prudență. Evitați contactul pielii cu concentratul pentru soluție perfuzabilă.

Poate cauza malformații congenitale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta în condiții de refrigerare.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Trebuie respectate recomandările privitoare la eliminarea sigură a agenților antineoplazici.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1278/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FIOLĂ CU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Carmustine medac
etanol anhidru
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Doar pentru dizolvare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECT

Prospectul: Informații pentru utilizator

Carmustine medac 100 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă carmustină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Carmustine medac și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Carmustine medac
3. Cum se utilizează Carmustine medac
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Carmustine medac
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Carmustine medac și pentru ce se utilizează

Carmustine medac este un medicament care conține carmustină. Carmustina aparține unei grupe de medicamente împotriva cancerului, cunoscute sub denumirea de nitrozuree, care acționează prin încetinirea creșterii celulelor canceroase.

Carmustina este indicat la adulți în următoarele tumori maligne, administrată singură sau în asociere cu alte substanțe antineoplazice și/sau alte măsuri terapeutice (radioterapie, chirurgie):

- tumori cerebrale (glioblastom, gliom cerebral, meduloblastom, astrocitom și ependimom), metastaze cerebrale;
- terapie secundară în limfom Hodgkin și în boala non-Hodgkin.
- Tumori ale tractului gastrointestinal sau ale sistemului digestiv
- Melanom malign (cancer de piele)
- ca tratament pregătitor înainte de transplantul de celule precursorare hematopoietice (HPCT) autologe în boli hematologice maligne (boala Hodgkin/limfom non-Hodgkin).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Carmustine medac

Nu utilizați Carmustine medac:

- dacă sunteți alergic la carmustină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă suferiți de supresie a formării celulelor sanguine în măduva osoasă și dacă, din acest motiv, numărul dumneavoastră de trombocite, globule albe (leucocite) sau globule roșii (eritrocite) este redus, fie ca rezultat al chimioterapiei, fie din alt motiv;
- dacă suferiți de o disfuncție renală de grad mai mare;
- la copii și adolescenți
- dacă alăptați

Atenționări și precauții

Înainte să luați Carmustine medac, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Principala reacție adversă la acest medicament este supresia medulară întârziată, care se poate manifesta sub formă de oboseală, sângerări ale pielii și mucoaselor, precum și infecții și febră, determinate de modificările de la nivelul sângelui. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va monitoriza hemoleucograma săptămânal, timp de cel puțin 6 săptămâni după administrarea unei doze. În doza recomandată, seriile de tratament cu Carmustine medac nu vor fi administrate mai frecvent de 6 săptămâni. Doza va fi stabilită cu ajutorul hemoleucogramei.

Înainte de tratament, vă vor fi testate funcțiile ficatului, plămânilor și rinichilor și acestea vor fi monitorizate regulat pe parcursul tratamentului.

Deoarece utilizarea Carmustine medac poate duce la afectare pulmonară, înainte de începerea tratamentului se vor efectua o radiografie a regiunii toracice și teste ale funcției pulmonare (vezi și punctul „Reacții adverse posibile”).

Tratamentul cu Carmustine medac în doză mare (până la 600 mg/m²) este efectuat numai în asociere cu transplantul ulterior de celule stem. O astfel de doză ridicată poate crește frecvența sau severitatea toxicității pulmonare, renale, hepatice, cardiace și gastrointestinale, precum și infecții și tulburări ale echilibrului electrolitic (concentrații scăzute în sânge ale potasiului, magneziului, fosfaților).

În timpul tratamentului cu agenți chimioterapeutici, durerea de stomac (enterocolita neutropenică) poate apărea ca reacție adversă asociată tratamentului.

Medicul dumneavoastră vă va informa în legătură cu posibilitatea afectării pulmonare și a reacțiilor alergice și despre simptomele acestora. Dacă apar astfel de simptome, trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți

Carmustine medac este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta <18 ani.

Carmustine medac împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală, cum ar fi :

- fenitoină, utilizată în epilepsie;
- dexametazonă, utilizată ca medicament antiinflamator și imunosupresor;
- cimetidină, utilizată pentru probleme de stomac, cum ar fi indigestia;
- digoxină, utilizată dacă aveți un ritm anormal al bătăilor inimii;
- melfalan, un medicament împotriva cancerului.

Carmustine medac împreună cu alcool

Cantitatea de alcool din acest medicament poate afecta efectele altor medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Carmustine medac nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece vă poate afecta copilul nenăscut. De aceea, în mod normal, acest medicament nu trebuie administrat pacienților care sunt gravide. Dacă a fost utilizat în timpul sarcinii, pacienta trebuie să fie conștientă de riscul potențial pentru copilul nenăscut. Femeile aflate la vârsta fertilă sunt sfătuite să utilizeze o metodă de contracepție eficientă, pentru a evita să rămână gravide în timpul tratamentului cu acest medicament și cel puțin 6 luni după tratament.

Pacienții bărbați trebuie sfătuiți să utilizeze măsuri contraceptive adecvate pe durata tratamentului cu Carmustine medac și cel puțin 6 luni după tratament, pentru a evita ca partenerii lor să rămână gravide.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați acest medicament și până la 7 zile după tratament. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Carmustine medac nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi instrumente sau utilaje, deoarece cantitatea de alcool din acest medicament vă poate afecta abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Carmustine medac conține etanol (alcool)

Acest medicament conține 2,4 g de alcool (etanol) per flacon, adică 25,29 g/doză maximă. Cantitatea în doza maximă (600 mg/m² la 70 kg greutate corporală a pacientului) a acest medicament este echivalentă cu 648 ml de bere sau 259 ml de vin.

Cantitatea de alcool din acest medicament vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Acest lucru se întâmplă deoarece medicamentul vă poate afecta discernământul și viteza de reacție.

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți epilepsie sau probleme ale ficatului.

Cantitatea de alcool etilic din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

Dacă sunteți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți dependent(ă) de alcool etilic.

3. Cum se utilizează Carmustine medac

Carmustine medac vă va fi administrat întotdeauna de personalul medical cu experiență în utilizarea medicamentelor împotriva cancerului.

Adulți

Doza corespunde afecțiunii dumneavoastră, dimensiunii corporale și răspunsului la tratament. De obicei, aceasta se administrează la intervale de cel puțin 6 săptămâni. La pacienții netratați anterior, doza recomandată de Carmustine medac ca medicament unic este de 150 până la 200 mg/m², administrată intravenos, la intervale de 6 săptămâni. Această doză poate fi administrată ca doză unică sau împărțită în perfuzii zilnice, respectiv 75 până la 100 mg/m² în două zile succesive. De asemenea, doza va varia dacă Carmustine medac este administrat împreună cu alte medicamente împotriva cancerului.

Dozele vor fi ajustate în funcție de modul în care răspundeți la tratament.

Doza recomandată de Carmustine medac administrată intravenos în asociere cu alți agenți chimioterapeutici înainte de transplantul de celule precursor hematopoietice este de 300-600 mg/m².

Hemoleucograma vă va fi monitorizată frecvent pentru a evita toxicitatea medulară, iar doza va fi modificată, dacă este necesar.

Calea de administrare

După reconstituire și diluare, Carmustine medac este administrat în venă, printr-o perfuzie (intravenoasă), pe parcursul unei perioade de una până la două ore, soluția fiind protejată de lumină. Durata perfuziei nu trebuie să fie mai mică de o oră, pentru a evita senzația de arsură și durere la locul injectării. Locul injectării va fi monitorizat în timpul administrării.

Durata tratamentului este stabilită de medic și poate varia pentru fiecare pacient.

Dacă utilizați mai mult Carmustine medac decât trebuie

Deoarece acest medicament vă va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală, este puțin probabil să vi se administreze o doză incorectă. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă sunteți îngrijorat cu privire la cantitatea de medicament pe care ați primit-o.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți vreuna dintre următoarele reacții:

Orice respirație șuierătoare apărută brusc, dificultăți la respirație, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupții pe piele sau mâncărime (în special dacă vă afectează întregul corp) și senzație de leșin. Acestea pot fi semnele unei reacții alergice grave.

Carmustine medac poate determina următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Mielosupresie întârziată (reducere a celulelor sanguine din măduva osoasă) care poate mări probabilitatea de infectare, dacă numărul de celule sanguine este redus;
- Ataxie (absența coordonării voluntare a mișcărilor musculare);
- Amețeli;
- Dureri de cap;
- Înroșire temporară a ochilor, vedere încețoșată din cauza sângerării la nivelul retinei;
- Hipotensiune arterială (scădere marcată a tensiunii arteriale);
- Flebită (inflamație a venelor) asociată cu durere, umflături, înroșire, sensibilitate;
- Tulburări respiratorii (tulburări la nivelul plămânilor) cu probleme de respirație;
Acest medicament poate provoca o deteriorare pulmonară gravă (posibil letală). Deteriorarea pulmonară poate apărea după mai mulți ani de la tratament. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți vreunul dintre următoarele simptome: respirație accelerată, tuse persistentă, durere în piept, slăbiciune/oboseală persistentă.
- Greață și vărsături severe;
- Când se utilizează pe piele - inflamație cutanată (dermatită);
- Contactul accidental cu pielea poate provoca hiperpigmentarea temporară (culoare închisă pe o zonă a pielii sau unghiilor).

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Leucemii acute și displazii ale măduvei osoase (dezvoltare anormală a măduvei osoase). Simptomele pot include sângerare a gingiilor, durere de oase, febră, infecții frecvente, sângerare nazală frecventă sau severă, noduli cauzati de umflarea ganglionilor limfatici din interiorul și din jurul gâtului, subrațului, abdomenului sau din zona inghinală, paloare a pielii, dificultăți la respirație, slăbiciune, oboseală sau o stare generală de scădere a energiei;
- Anemie (reducere a numărului de globule roșii din sânge);

- Encefalopatie (afecțiune a creierului) Simptomele pot include slăbiciune musculară într-o parte a corpului, capacitate decizională sau de concentrare scăzută, clipit involuntar, tremurături, dificultate de a vorbi sau de a înghiți, convulsii;
- Anorexie;
- Constipație;
- Diaree;
- Inflamație a gurii și buzelor (stomatită);
- Hepatotoxicitate reversibilă în cazul terapiei cu doză mare. Aceasta poate avea ca rezultat o creștere a valorilor enzimelor hepatice și bilirubinei (detectate prin analize de sânge);
- Alopecie (cădere a părului);
- Înroșire trecătoare la nivelul pielii;
- Reacții la nivelul zonei de injectare

Rare (pot afecta cel mult 1 persoană din 1 000)

- Boală veno-ocluzivă (blocare progresivă a venelor) în care se produce blocarea venelor foarte mici (microscopice) din ficat. Simptomele pot include: acumulare de lichid în abdomen, mărire a splinei, sângerare severă a esofagului, îngălbenire a pielii și a albului ochilor;
- Probleme la respirație cauzate de fibroza interstițială (chiar și în cazul terapiei cu doze reduse);
- Probleme cu rinichii;
- Ginecomastie (creștere a sânilor la bărbați)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Durere musculară;
- Crize (convulsii), inclusiv status epilepticus;
- Deteriorare a țesuturilor din cauza scurgerilor de la nivelul zonei de injectare;
- Orice semne de infecție;
- Infertilitate;
- S-a demonstrat că substanța activă, carmustină, afectează negativ dezvoltarea copiilor nenăscuți.
- Anomalii electrolitice (și tulburări ale echilibrului electrolitic (concentrații scăzute în sânge ale potasiului, magneziului, fosfaților))

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Carmustine medac

Acest medicament va fi păstrat de medicul dumneavoastră sau de personalul medical.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data expirării înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta în condiții de refrigerare (2°C - 8°C).

A se păstra flaconul și fiola în cutia de carton, pentru a fi protejate de lumină.

După reconstituire și diluare

După reconstituire, Carmustine medac este stabil timp de 3 ore, depozitat într-un recipient din sticlă și protejat de lumină.

Soluția trebuie administrată într-un interval de 3 ore de la reconstituirea și diluarea medicamentului. Soluția trebuie protejată de lumină până la finalizarea administrării.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Carmustine medac

- Substanța activă este carmustină.
Fiecare flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține carmustină 100 mg.
După reconstituire și diluare, 1 ml de soluție conține carmustină 3,3 mg.
- Excipienți:
- Pulbere: fără excipienți.
- Solvent: etanol anhidru.

Cum arată Carmustine medac și conținutul ambalajului

Carmustine medac se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulberea este o pulbere albicioasă până la galben-deschis, furnizată într-un flacon din sticlă brună. Solventul este un lichid limpede incolor și este furnizat într-o fiolă din sticlă transparentă.

Un ambalaj de Carmustine medac conține un flacon de sticlă cu 100 mg de pulbere și o fiolă de sticlă cu 3 ml de solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

tel.: +49 4103 8006-0

fax: +49 4103 8006-100

e-mail: contact@medac.de

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Aceste informații reprezintă o scurtă descriere a preparării și/sau manipulării, incompatibilităților, schemei terapeutice, supradozajului sau măsurilor de monitorizare și investigațiilor de laborator, pe baza RCP-ului actual.

Pulberea de Carmustine medac pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă nu conține conservanți și nu este destinată ca flacon pentru administrarea de doze repetate. Reconstituirea și diluările ulterioare trebuie efectuate în condiții aseptice.

Prin respectarea condițiilor de păstrare recomandate, este posibilă evitarea descompunerii

medicamentului din flaconul nedeschis, până la data expirării menționată pe ambalaj.

Medicamentul uscat congelat nu conține conservanți și este adecvat pentru o singură utilizare. Liofilizatul se prezintă ca o pulbere fină, totuși manipularea acestuia îl poate face să pară un liofilizat mai greu și mai granulos decât liofilizatul pulbere, din cauza instabilității mecanice a produsului de liofilizare. Prezența unei pelicule uleioase poate fi un indiciu al dezghețării medicamentului. Astfel de produse nu sunt acceptate pentru utilizare, din cauza riscului ca variația de temperatură să depășească 30 °C. Acest medicament nu mai trebuie utilizat. Dacă nu sunteți sigur că medicamentul a fost răcit în mod corespunzător, inspectați imediat fiecare flacon din cutie. Pentru verificare, țineți flaconul la lumină.

Reconstituirea și diluarea pulberii pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Dizolvați 100 mg pulbere de carmustină pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (flacon din sticlă brună) cu 3 ml din solventul de etanol steril refrigerat furnizat din ambalajul primar. Carmustina trebuie să fie complet dizolvată în etanol înainte de adăugarea apei sterile pentru preparate injectabile. După aceea, adăugați în condiții aseptice 27 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile la soluția de alcool. Soluția stoc de 30 ml trebuie amestecată bine. Conform indicațiilor, reconstituirea are ca rezultat o soluție stoc limpede, incoloră până la galben deschis.

Cantitatea de 30 ml de soluție stoc trebuie diluată imediat prin adăugarea celor 30 ml de soluție stoc la 500 ml soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) sau la 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), în recipiente de sticlă. Soluția diluată cu un volum de 530 ml (respectiv soluția gata de utilizare) trebuie amestecată timp de cel puțin 10 secunde înainte de administrare.

pH-ul și osmolaritatea soluțiilor perfuzabile gata de utilizare

pH 4,0 până la 5,0 și 385-397 mOsm/l (dacă este diluată în soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml [5 %]) și

pH 4,0 până la 6,8 și 370-378 mOsm/l (dacă este diluată în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml [0,9 %]).

Mod de administrare

Soluția reconstituită și diluată (respectiv soluția gata de utilizare) trebuie administrată intravenos, prin perfuzie intravenoasă, pe durata unei perioade de una-două ore, iar administrarea trebuie finalizată în interval de 3 ore de la reconstituirea/diluarea medicamentului. Administrarea perfuziei trebuie efectuată cu ajutorul unui set de perfuzie din PE fără PVC.

În timpul administrării medicamentului, recipientul trebuie să fie dintr-o sticlă corespunzătoare.

Ulterior, soluțiile gata de utilizare trebuie protejate de lumină (de exemplu, cu ajutorul unei folii din aluminiu înfășurate în jurul recipientului cu soluția gata de utilizare) și, de preferință, trebuie păstrate la temperaturi sub 20-22 °C, deoarece carmustina se descompune rapid la temperaturi mai mari.

Administrarea perfuziei trebuie efectuată cu ajutorul unui set de perfuzie din PE fără PVC.

Perfuzarea Carmustine medac în perioade mai scurte poate provoca o durere intensă și senzația de arsură la locul injectării. Locul injectării trebuie monitorizat în timpul administrării.

Trebuie respectate recomandările privitoare la manipularea sigură și eliminarea medicamentelor antineoplazice.

Doze și investigații de laborator

Doza inițială

Doza recomandată de Carmustine medac utilizat în monoterapie la pacienții netratați anterior este de 150 până la 200 mg/m² administrată intravenos, la intervale de 6 săptămâni. Aceasta poate fi administrată ca doză unică sau împărțită în perfuzii zilnice, respectiv 75 până la 100 mg/m² în două zile succesive.

Dacă Carmustine medac este utilizat în asociere cu alte medicamente mielosupresive sau la pacienți a căror rezervă de măduvă osoasă este epuizată, dozele trebuie ajustate în funcție de profilul hematologic al pacientului, conform indicațiilor de mai jos.

Monitorizarea și dozele ulterioare

Nu trebuie administrată o serie nouă de Carmustine medac până când numărul elementelor circulante din sânge nu a revenit la valori acceptabile (trombocite peste 100 000/mm³, leucocite peste 4 000/mm³), iar acest lucru are loc, de obicei, în șase săptămâni. Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent și nu trebuie administrate serii repetate înainte de șase săptămâni, din cauza toxicității hematologice întârziate.

Dozele care urmează a fi administrate după doza inițială trebuie ajustate în funcție de răspunsul hematologic al pacientului la doza anterioară, atât în cazul utilizării în monoterapie, cât și în cazul terapiei asociate cu alte medicamente mielosupresive. Schema următoare este sugerată ca ghid pentru ajustarea dozei:

<i>Valoare minimă după doza anterioară</i>		<i>Procentul din doza anterioară care va fi administrat</i>
<i>Leucocite/mm³</i>	<i>Trombocite/mm³</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%

În cazurile în care valorile minime după administrarea dozei inițiale nu sunt similare pentru leucocite și trombocite (de exemplu leucocite > 4 000 și trombocite < 25 000), trebuie utilizată valoarea care reprezintă procentul cel mai mic din doza anterioară (de exemplu trombocite < 25 000, atunci trebuie administrat un maxim de 50 % din doza anterioară).

Nu există limite pentru perioada de administrare a terapiei cu carmustină. În cazul în care tumora rămâne incurabilă sau apar reacții adverse intolerabile, terapia cu carmustină trebuie întreruptă.

Tratament pregătitor înainte de HPCT

Carmustina se administrează intravenos în asociere cu alți agenți chimioterapeutici la pacienți cu boli hematologice maligne înainte de HPCT, în doza de 300-600 mg/m².

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Carmustina este contraindicată la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani din motive legate de siguranță.

Vârstnici

În general, stabilirea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie să se facă cu atenție, începând de obicei de la limita inferioară a intervalului de doze, ținând cont de frecvența mai mare a funcției hepatice, renale sau cardiace reduse și a afecțiunilor concomitente sau a tratamentului cu alte medicamente. Deoarece este de așteptat ca pacienții vârstnici să aibă o funcție renală redusă, trebuie luate măsuri de precauție la stabilirea dozei, iar rata de filtrare glomerulară trebuie monitorizată și doza redusă în funcție de aceasta.

Insuficiență renală

Pentru pacienții cu insuficiență renală, doza de Carmustine medac trebuie scăzută, dacă rata de filtrare glomerulară este redusă.

Compatibilitate/Incompatibilitate cu recipientele

Soluția intravenoasă este instabilă în recipiente din policlorură de vinil. Orice material plastic care intră în contact cu soluția perfuzabilă de carmustină (de exemplu setul pentru perfuzie etc.) trebuie să fie din plastic de tip polietilenă fără PVC, în caz contrar trebuie utilizate recipiente din sticlă.