

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carmustine Zentiva, 100 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg karmustyny. Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6) 1 ml roztworu zawiera 33,3 mg karmustyny.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 3 mL glikolu propylenowego (co odpowiada 3,1125 g). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek: jasnożółty proszek z niewielką ilością suchych płatków lub jako sucha, zbita masa.

Rozpuszczalnik: bezbarwna, klarowna, lepka ciecz.

pH i osmolarność gotowych do użycia roztworów do infuzji wynoszą:

pH: 4,0 do 6,8 w zależności od zastosowanego rozcieńczalnika: sól fizjologiczna lub 5% roztwór dekstrozy.

Osmolarność: 320 do 390 mOsmol/l [w przypadku rozcieńczenia w roztworze dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/mL (5%)] lub w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%)

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Karmustyna jest wskazana w leczeniu paliatywnym, jako monoterapia lub w ustalonym leczeniu skojarzonym z innymi dopuszczonymi lekami i zabiegami leczniczymi stosowanymi w chemioterapii w następujących chorobach:

- Guzy mózgu - glejak, rdzeniak płodowy, gwiaździak i przerzuty do mózgu.
- Szpiczak mnogi – w skojarzeniu z glikokortykosteroidem, jak np. prednizon.
- Choroba Hodgkina – jako lek drugiego rzutu w skojarzeniu z innymi dopuszczonymi lekami, stosowana u pacjentów, u których podczas terapii pierwszego rzutu nastąpił nawrót lub u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu.
- Chłoniaki nieziarnicze – jako lek drugiego rzutu w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi lekami, stosowana u pacjentów, u których podczas terapii pierwszego rzutu nastąpił nawrót lub u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu.
- Nowotwory przewodu pokarmowego.
- Czerniak złośliwy – w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
- Jako leczenie kondycjonujące przed autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. *stem cell transplanatation*, SCT) w złośliwych chorobach hematologicznych (chłoniak Hodgkina/chłoniak nieziarniczy).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Carmustine Zentiva powinien być podawany tylko przez specjalistów mających doświadczenie w prowadzeniu chemioterapii i pod odpowiednim nadzorem medycznym.

## Dawkowanie

### Dawki początkowe

Zalecana dawka produktu leczniczego Carmustine Zentiva stosowanego w monoterapii u pacjentów wcześniej nieleczonych wynosi od 150 do 200 mg/m<sup>2</sup>pc. dożylnie co 6 tygodni. Produkt leczniczy można podawać w dawce pojedynczej lub można podzielić go na podawane codziennie wlewy w dawkach 75 do 100 mg/m<sup>2</sup>pc. w dwóch kolejnych dniach.

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

### Monitorowanie i kolejne dawki

Kolejny kurs leczenia produktem leczniczym Carmustine Zentiva można podać dopiero wówczas, gdy parametry morfologii krwi powrócą do akceptowalnych wartości (liczba płytek krwi powyżej 100 000/mm<sup>3</sup>, leukocytów powyżej 4000/mm<sup>3</sup>), co zwykle następuje w ciągu sześciu tygodni. Morfologię krwi należy często kontrolować, a ponownego kursu leczenia nie należy podawać przed upływem sześciu tygodni ze względu na możliwość wystąpienia opóźnionej toksyczności hematologicznej.

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

Tabela 1

<i>Najmniejsza wartość po poprzedniej dawce</i>		<i>Procent poprzedniej dawki do podania</i>
<i>Leukocyty/ mm<sup>3</sup></i>	<i>Płytki krwi/ mm<sup>3</sup></i>	
>4000	>100 000	100%
3000 – 3999	75 000 – 99 999	100%
2000 – 2999	25 000 – 74 999	70%
<2000	<25 000	50%

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

### Leczenie kondycjonujące przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę karmustyny należy zmniejszyć w przypadku stwierdzenia zmniejszonej wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku dawki należy dobierać ostrożnie, a w szczególności należy rozpoczynać podawanie produktu leczniczego od dolnego końca zakresu dawek, ze względu na większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca; ponadto należy brać pod uwagę choroby współistniejące oraz stosowane leczenie innymi produktami leczniczymi.

Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek, należy zachować ostrożność przy doborze dawki i kontrolować czynność nerek, jak też odpowiednio zmniejszyć dawkę.

#### *Dzieci i młodzież*

Karmustyny nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3) ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia toksyczności płucnej (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Do podania dożylnego po rekonstytucji i dodatkowym rozcieńczeniu.

W wyniku rekonstytucji zgodnie z zaleceniami uzyskuje się klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór podstawowy, który należy dodatkowo rozcieńczyć do 500 mL roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu

9 mg/mL (0,9 %) lub roztworem dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

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

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne nitrozomocznika lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężka depresja szpiku kostnego lub mielosupresja
- Ciężkie (schyłkowe) zaburzenia czynności nerek
- Dzieci i młodzież
- Karmienie piersią(patrz punkt 6.6)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

U pacjentów, którzy otrzymywali karmustynę w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, opisano przypadki bardzo opóźnionego zwłóknienia płuc (do 17 lat po leczeniu).

Karmustyny nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, patrz punkt 4.3.

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

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

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

#### Leczenie wysokimi dawkami

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

#### Choroby współistniejące i większe stadium zaawansowania choroby

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

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

#### Toksyczny wpływ na szpik kostny

Opóźniony i kumulatywny toksyczny wpływ na szpik kostny jest częstym i ciężkim działaniem niepożądanym karmustyny. Należy często wykonywać badanie morfologii krwi przez co najmniej sześć tygodni po podaniu dawki produktu leczniczego. W przypadku zmniejszonej liczby krążących płytek krwi, leukocytów lub erytrocytów, w wyniku wcześniejszej chemioterapii lub z innego powodu, dawkę należy odpowiednio dostosować – patrz tabela 1 w punkcie 4.2. Ponadto podczas leczenia karmustyną należy regularnie kontrolować i monitorować czynność wątroby, nerek i płuc (patrz punkt 4.8). Dawek wielokrotnych produktu leczniczego Carmustine Zentiva nie należy podawać częściej niż co sześć tygodni.

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

Trombocytopenia jest generalnie bardziej wyraźna niż leukopenia, ale obie są działaniami niepożądanymi ograniczającymi dawkę. Niedokrwistość jest powszechna, ale zwykle jest mniej wyraźna.

Toksyczny wpływ karmustyny na szpik kostny ma charakter kumulatywny, w związku z czym należy rozważyć dostosowanie dawki na podstawie najmniejszych wartości parametrów morfologii krwi (nadir) po podaniu poprzednich dawek (patrz punkt 4.2).

#### Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Mężczyznom należy zalecić stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych podczas leczenia karmustyną i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

### Carmustine Zentiva zawiera

#### Glikol propylenowy

Glikol propylenowy zawarty w tym leku może mieć takie same skutki jak picie alkoholu i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Nie stosować tego leku u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Używaj tego leku tylko wtedy, gdy zaleci go lekarz. Lekarz może przeprowadzić dodatkowe badania podczas przyjmowania tego leku.

#### Podawanie pozajelitowe

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwości podawania dotętniczno. Nieumyślne podanie dotętniczno może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia tkanek.

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

Podczas podawania karmustyny mogą występować reakcje w miejscu podania (patrz punkt 4.8). Ze względu na możliwość wynaczynienia podczas podawania zalecane jest staranne monitorowanie miejsca podania w celu wykrycia ewentualnego wycieku. Obecnie nie jest znana metoda postępowania w przypadku wynaczynienia.

Przypadkowy kontakt odtworzonego roztworu do infuzji ze skórą spowodował oparzenia i nadmierną pigmentację dotkniętych obszarów.

Zgłaszano miejscową toksyczność tkanek miękkich, wynikającą z wynaczynienia karmustyny. Infiltracja karmustyny może powodować obrzęk, ból, rumień, pieczenie i martwicę skóry.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Fenytoina i deksametazon

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

### Cymetydyna

Jednoczesne stosowanie cymetydyny prowadzi do opóźnionego, znacznego, spodziewanego, zwiększonego działania toksycznego karmustyny (ze względu na zahamowanie metabolizmu karmustyny) lub zwiększonej mielotoksyczności (np. leukopenii i neutropenii).

### Digoksyna

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

### Melfalan

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

Podczas stosowania karmustyny w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi, takimi jak np. metotreksat, cyklofosfamid, prokarbazyna, chlorometyna (iperyt azotowy), fluorouracyl, winblastyna, aktynomycyna (daktynomycyna), bleomycyna, doksorubicyna (adriamycyna) – lub u pacjentów, u których z powodu samej choroby lub wcześniejszego leczenia zmniejszona jest rezerwa szpikowa, może wystąpić trombopenia i leukopenia.

Możliwe jest występowanie oporności krzyżowej z innymi substancjami alkilującymi, np. chlorometyną i cyklofosfamidem.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

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

### Ciąża

Nie należy podawać karmustyny pacjentkom w ciąży.

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

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość, że zawroty głowy są działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania tego leku, które może ograniczać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Duża dawka jest zdefiniowana jako  $>200 \text{ mg/m}^2\text{pc.}$

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według malejącej ciężkości:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
		Klinicznie istotne działania niepożądane podano kursywą
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana	Zakażenia oportunistyczne (w tym zakończone zgonem).
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Ostra białaczka, dysplazja szpiku kostnego – po długotrwałym stosowaniu.
	Częstość nieznana	Wtórne nowotwory
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość.
	Bardzo często	<i>Supresja szpiku kostnego.</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje alergiczne.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia i hipofosfatemia).
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ataksja, zawroty głowy, ból głowy.
	Często	Encefalopatia (podczas leczenia dużymi dawkami i ograniczająca dawkę).
	Częstość nieznana	Bóle mięśni, stan padaczkowy, napady drgawkowe, napady toniczno-kloniczne (typu „grand mal”).
Zaburzenia oka	Bardzo często	Toksyczne działanie na oczy, przemijające zaczerwienienie spojówek i niewyraźne widzenie z powodu krwotoków siatkówkowych. Szybki wlew dożylny może spowodować krwawienie spojówkowe w ciągu 2 godzin, trwające około 4 godzin
	Rzadko	Zapalenie nerwu wzrokowego i siatkówki
Zaburzenia serca	Bardzo często	Niedociśnienie z powodu zawartości alkoholu w rozpuszczalniku (podczas leczenia dużymi dawkami).
	Częstość nieznana	Tachykardia, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Zapalenie żył.
	Rzadko	Choroba zarostowa żył (podczas leczenia dużymi dawkami).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	<i>Toksyczność płucna<sup>1</sup>, włóknienie śródmiąższowe (podczas przedłużonego leczenia i w skumulowanej dawce <math>&gt; 1400\text{ mg/m}^2</math>). Zapalenie płuc (podczas stosowania dawek <math>&gt; 450\text{ mg/m}^2</math>).</i>
	Rzadko	<i>Włóknienie śródmiąższowe (podczas leczenia małymi dawkami).</i>
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	<i>Nudności i wymioty, nasilone; potencjał emetogeny <math>&gt; 250\text{ mg/m}^2</math> średniowysoki; rozpoczyna się w ciągu 2-4 godzin po podaniu</i>

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
		Klinicznie istotne działania niepożądane podano kursywą
		<i>i utrzymuje się przez 4-6 godzin.</i>
	Często	Jadłowstręt, zaparcia, biegunka, zapalenie jamy ustnej.
	Częstość nieznana	Krwawienia z przewodu pokarmowego. Neutropeniczne zapalenia jelit.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność, odwracalna, opóźniona do 60 dni po podaniu (podczas leczenia dużymi dawkami i ograniczająca dawkę) objawiająca się: odwracalnym podwyższeniem poziomu bilirubiny, przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, przemijające zwiększenie aktywności AspAT.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	<i>Zagrożenie wynaczynieniem: substancja powodująca powstawanie pęcherzy.</i>
	Bardzo często	Zapalenie skóry przy stosowaniu miejscowym, zmniejszające się w przypadku mniejszego stężenia produktu, przebarwienia, przemijające, w razie przypadkowego kontaktu ze skórą.
	Często	Łysienie, uderzenia gorąca (ze względu na zawartość alkoholu w rozpuszczalniku; bardziej nasilone w przypadku podania w czasie <1–2 h), reakcja w miejscu wstrzyknięcia.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Niewydolność nerek, azotemia, zmniejszenie nerek
	Rzadko	<i>Toksyczność nerkowa</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Ginekomastia.
	Częstość nieznana	Niepłodność, teratogeneza.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	Zakrzepowe zapalenie żył

<sup>1</sup>Toksyczność płucną obserwowano również w okresie po dopuszczeniu do obrotu – jako przypadki zapalenia płuc i choroby śródmiąższowej płuc.

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Supresja szpiku kostnego

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



bardziej nasilona niż leukopenia, ale w obu przypadkach są to działania niepożądane i ograniczające dawkę. Niedokrwistość występuje często, ale na ogół jest mniej zaznaczona.

#### Zaburzenia oka

Zbyt szybki wlew może w ciągu 2 godzin spowodować krwawienie podspojówkowy, trwające około 4 godziny.

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

##### Włóknienie płuc (zakończone zgonem), nacieki płucne

Toksyczność płucną obserwowano u odsetka pacjentów wynoszącego do 30%. W przypadkach, w których toksyczność płucna rozpoczyna się wcześniej (w ciągu 3 lat od leczenia), występowały nacieki płucne i (lub) włóknienie płuc, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Pacjenci byli w wieku od 22 miesięcy do 72 lat. Czynniki ryzyka obejmują palenie tytoniu, choroby układu oddechowego, występujące wcześniej nieprawidłowości w badaniach radiologicznych, sekwencyjne lub jednoczesne napromienianie klatki piersiowej oraz równoczesne stosowanie innych leków, które mogą powodować uszkodzenie płuc. Częstość występowania działań niepożądanych jest prawdopodobnie związana z dawką; skumulowane dawki 1200–1500 mg/m<sup>2</sup> były związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem zwłóknienia płuc. Podczas leczenia należy regularnie wykonywać badania czynnościowe płuc (FVC, DLCO). Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z wyjściową wartością natężonej pojemności życiowej lub pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla wynoszącą <70% wartości należytnej.

U pacjentów, którzy otrzymywali karmustynę w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, opisano przypadki bardzo opóźnionego zwłóknienia płuc (do 17 lat po leczeniu).

Długoterminowa obserwacja kontrolna 17 pacjentów, którzy przeżyli guzy mózgu w dzieciństwie wykazała, że u 8 z nich rozwinęło się zwłóknienie płuc. Dwa z tych 8 przypadków śmiertelnych wystąpiły w okresie pierwszych 3 lat leczenia, a 6 z nich miało miejsce 8–13 lat po leczeniu. Mediana wieku pacjentów, którzy zmarli podczas leczenia, wynosiła 2,5 roku (1–12 lat), a mediana wieku osób, które przeżyły przez długi czas po leczeniu, wynosiła 10 lat (5–16 lat). Wszyscy pacjenci w wieku poniżej 5 lat w momencie leczenia zmarli z powodu zwłóknienia płuc; ani dawka karmustyny, ani dodatkowa dawka winkrystyny lub napromienianie kręgosłupa nie miały wpływu na ryzyko zgonu.

U wszystkich pozostałych osób objętych obserwacją rozpoznano zwłóknienie płuc. Karmustyny nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat – patrz punkt 4.3.

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

##### Możliwość wywoływania wymiotów

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

##### Toksyczność nerkowa

Toksyczność nerkowa występuje rzadko, ale może występować w przypadku dawek skumulowanych <1000 mg/m<sup>2</sup>pc. Po podawaniu dużych dawek skumulowanych i po długotrwałym leczeniu karmustyną i innymi pochodnymi nitrozomocznika zgłaszano zmiany w nerkach ze zmniejszeniem nerek, postępującą azotemią i niewydolnością nerek. Zaburzenia czynności nerek obserwowano także niezbyt często po zastosowaniu małych dawek całkowitych karmustyny.

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka

stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych będzie można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie jest dostępna swoista odtrutka. Nie ma znanych substancji mieloprotekcyjnych. Skutecznym środkiem może być przeszczep szpiku kostnego.

### **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

##### Mechanizm działania

Karmustyna (1,3-bis (2-chloroetylo)-1-nitrozomocznik) jest nieswoistym lekiem przeciwnowotworowym działającym na fazy cyklu komórkowego, który wywiera działanie cytotoksyczne na nowotwór w wielu mechanizmach. Jako środek alkilujący może ona alkilować reaktywne miejsca na nukleoproteinach, co zakłóca syntezę DNA i RNA oraz naprawę DNA. Jest w stanie tworzyć wiązania krzyżowe pomiędzy nićmi DNA, co uniemożliwia replikację i transkrypcję DNA. Wiadomo też, że karmustyna może karbamylować reszty lizynowe na białkach, powodując nieodwracalną inaktywację enzymów, w tym reduktazy glutationowej. Aktywność karbamylowania karmustyny jest ogólnie uważana za mniej znaczącą niż aktywność alkilująca w jej działaniu przeciwnowotworowym, jednak karbamylowanie może hamować procesy naprawy DNA.

##### Działanie farmakodynamiczne

Przeciwnowotworowe i toksyczne działania karmustyny mogą być związane z jej metabolitami. Karmustyna i podobne do niej pochodne nitrozomocznika są nietrwałe w roztworach wodnych i ulegają samoistnemu rozpadowi do reaktywnych związków pośrednich, które są zdolne do alkilowania i karbamylowania. Uważa się, że pośrednie związki alkilujące odpowiadają za działanie przeciwnowotworowe karmustyny. Jednak opinie są podzielone w odniesieniu do roli 10 karbamylowanych związków pośrednich jako mediatorów biologicznych działań pochodnych nitrozomocznika. Z jednej strony zaobserwowano, że ich aktywność karbamylowania przyczynia się do cytotoksycznych właściwości leków macierzystych poprzez hamowanie enzymów naprawczych DNA. Z drugiej strony bierze się pod uwagę, że związki karbamylowane mogą pośredniczyć w pewnych toksycznych działaniach karmustyny.

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

##### Dzieci i młodzież

Karmustyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia toksyczności płucnej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dystrybucja

Karmustyna ulega szybkiemu rozpadowi po podaniu dożylnym – już po 15 minutach nie wykrywa się niezmienionej substancji. Ze względu na dobrą rozpuszczalność w lipidach i brak jonizacji przy fizjologicznym pH, karmustyna bardzo dobrze przenika przez barierę krewmózg. Poziom radioaktywności w płynie mózgowo-rdzeniowym jest o co najmniej 50% wyższy niż zmierzony w tym samym czasie w osoczu.

Kinetyka karmustyny u ludzi charakteryzuje się modelem dwukompartmetycznym. Po wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę stężenie karmustyny w osoczu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Okres półtrwania  $\alpha$  wynosi 1–4 minuty, a okres półtrwania  $\beta$  wynosi 18–69 minut.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Około 60–70% całkowitej dawki jest wydalane z moczem w ciągu 96 godzin, a około 10% jako CO<sub>2</sub> przez drogi oddechowe. Los pozostałych 20–30% jest nieokreślony.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Karmustyna, w klinicznie istotnych dawkach, wykazywała działanie rakotwórcze u szczurów i myszy oraz powodowała wyraźne zwiększenie częstości występowania nowotworów.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Nie zawiera substancji pomocniczych.

#### Rozpuszczalnik

Glikol propylenowy.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Roztwór do infuzji jest niestabilny w pojemnikach z polichlorku winylu (PVC). Roztwór karmustyny może być podawany jedynie z butelek szklanych lub polipropylenowych, przy użyciu zestawu do infuzji niezawierającego PVC.

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

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

3 lata.

#### Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Z punktu widzenia mikrobiologicznego roztwór po rekonstytucji należy zużyć natychmiast.

Po rekonstytucji zgodnie z zaleceniami, karmustyna do wstrzykiwań jest stabilna przez 480 godzin w lodówce (2°-8°C) i 24 godziny w temperaturze pokojowej (25°C ±2°C) w szklanym pojemniku. Przed użyciem sprawdzić rekonstruowane fiolki pod kątem tworzenia kryształów. W przypadku zaobserwowania kryształów można je ponownie rozpuścić przez ogrzanie fiolki z mieszaniem do temperatury pokojowej.

Roztwór podstawowy po rekonstytucji i rozcieńczony dodatkowo do 500 mL roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztworem dekstrozy 5% do wstrzykiwań, w pojemnikach szklanych lub polipropylenowych, jest fizycznie i chemicznie stabilny przez 8 godzin w temperaturze 25°C ± 2°C, jeśli jest chroniony przed światłem. Roztwory te są także stabilne aż do 48 godzin podczas przechowywania w lodówce (2°C–8°C) i przez kolejne 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze 25°C ± 2°C, jeśli są chronione przed światłem.

Roztwór powinien być chroniony przed światłem do końca podawania.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

##### Proszek

Fiolka z oranżowego szkła typu I (30 mL) z ciemnoszarym korkiem z gumy bromobutylowej i szczelnie zamknięta odrywaniem wieczkiem z polipropylenu.

##### Rozpuszczalnik

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I (5 mL) z szarym korkiem z gumy bromobutylowej i szczelnie zamknięta odrywaniem wieczkiem z polipropylenu.

Jedno opakowanie zawiera: jedną fiolkę zawierającą 100 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz jedną fiolkę zawierającą 3 mL rozpuszczalnika.

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

Produkt leczniczy nie zawiera substancji konserwujących i nie jest przeznaczony do stosowania w fiolkach wielodawkowych. Rekonstytucję oraz dodatkowe rozcieńczenie należy wykonywać w warunkach aseptycznych.

Przechowywanie karmustyny w temperaturze 27°C lub wyższej może prowadzić do upłynnienia się tej substancji, ponieważ karmustyna ma niską temperaturę topnienia (ok. 30,5°C do 32,0°C). Wskaźnikiem na to, że doszło do rozkładu jest warstwa oleista na spodzie fiolki widoczna przy skierowaniu fiolki w stronę jasnego światła. Takiego produktu leczniczego nie należy używać. W nieotwartej fiolce mogą być widoczne płatki o ostrych brzegach lub nawet zbita masa, jednak nie może dojść do rozkładu karmustyny.

##### Rekonstytucja i rozcieńczenie każdej fiolki z proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Rozpuścić karmustynę (100 mg proszku) w 3 mL dostarczonego sterylnego rozpuszczalnika (glikolu propylenowego do wstrzykiwań) do uzyskania klarownego roztworu. W razie potrzeby energicznie wymieszać, aby uzyskać klarowny roztwór.

Użyć fiolki z glikolem propylenowym do rekonstytucji dopiero po osiągnięciu temperatury pokojowej i użyć igły o większym rozmiarze porów (poniżej 22), aby przenieść rozpuszczalnik z fiolki.

Każdy mL roztworu podstawowego uzyskanego w wyniku rekonstytucji zawiera 33,3 mg karmustyny.

Roztwór po sporządzeniu zgodnie z zaleceniami jest klarowny i żółtawy.

Roztwór podstawowy należy dodatkowo rozcieńczyć do 500 ml za pomocą 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% dekstrozy do wstrzykiwań. Otrzymany roztwór zawiera końcowe stężenie 0,2 mg/mL karmustyny, należy przechowywać z dala od światła.

Przed użyciem sprawdzić rekonstruowane fiolki pod kątem tworzenia kryształów. W przypadku zaobserwowania kryształów można je ponownie rozpuścić przez ogrzanie fiolki do temperatury pokojowej z mieszaniem. Fiolki po rekonstytucji należy przed podaniem obejrzyć pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia.

Roztwór gotowy do użycia powinien być podany w ciągu 1–2 godzin, chroniąc od światła. Podawanie produktu leczniczego powinno zakończyć się w ciągu 3 godzin po rekonstytucji

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

Infuzję należy podawać za pomocą zestawu infuzyjnego PE niezawierającego PVC.

Należy przestrzegać wytycznych dotyczących bezpiecznego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi oraz ich usuwania.

## **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

## **8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

26140

## **9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.12.2020

## **10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2023