

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carmustine Accord 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaal sisaldab 100 mg karmustiini.
INN. *Carmustinum*

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist (vt lõik 6.6) sisaldab 1 ml põhilahust 3,3 mg karmustiini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal lahustiga sisaldab 3 ml veevaba etanooli (mis vastab 2,37 g).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti.

Pulber: helekollased helbed või paakunud pulber.

Lahusti: värvitu läbipaistev vedelik.

Lahjendatud kasutuskõlbliku infusioonilahuse pH ja osmolaarsus on järgmised:

pH: 3,2...7,0 [pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahuses].

Osmolaalsus: 340 ...400 mOsmol/kg [pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahuses].

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Karmustiin monoteerapiana või kombinatsioonis teiste antineoplastiliste ainetega ja/või teiste ravimeetoditega (kiiritusravi, kirurgiline ravi) on efektiivne järgmiste pahaloomuliste kasvujate korral:

- ajukasvajad (glioblastoom, ajutüve glioomid, medulloblastoom, astrotsütoom ja ependümoom), ajumetastaasid;
- mitte-Hodgkini lümfoomi ja Hodgkini tõve teise valiku ravina;
- gastrointestinaalsed kasvujad;
- pahaloomuline melanoom kombinatsioonis teiste kasvujavastaste ravimitega;
- pahaloomuliste hematoloogiliste haiguste (Hodgkini lümfoom/ mitte-Hodgkini lümfoom) korral enne autoloogset vereloome eellasrakkude siirdamist ettevalmistava ravina.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Carmustine Accord'i peavad manustama ainult kemoteerapia kogemusega spetsialistid asjakohase meditsiinilise järelevalve all.

Annustamine

Algannused

Eelnevalt ravimata patsientidel on Carmustine Accord'i soovitatav annus monoteraapia korral 150...200 mg/m² intravenoosselt iga 6 nädala tagant. Selle võib anda üksikannusena või jaotada igapäevasteks infusioonideks nt 75...100 mg/m² kahel järjestikusel päeval.

Kui Carmustine Accord'i kasutatakse koos teiste müelosupressiivsete ravimpreparaatidega või patsientidel, kelle lümfotsüütide reserv on ammendunud, tuleb annuseid reguleerida vastavalt patsiendi hematoloogilisele profiilile, nagu on näidatud allpool.

Jälgimine ja järgnevad annused

Carmustine Accord'i korduskuuri ei tohi teha, kuni on taastunud vereringe elementide aktsepteeritav sisaldus (trombotsüüdid üle 100 000/mm³, leukotsüüdid üle 4000/mm³), tavaliselt toimub see kuue nädala jooksul. Tihti tuleb jälgida verenäitajaid ja viivitusega tekkiva hematoloogilise toksilisuse tõttu ei tohi teha korduskuure enne kuut nädalat.

Nii monoteraapias kui ka kombinatsioonravis teiste müelosupressiivsete ravimpreparaatidega tuleb algannusele järgnevaid annuseid kohandada vastavalt patsiendi hematoloogilisele vastusele eelnevale annusele. Järgmine plaan on soovituslik annuse kohandamise juhis:

Tabel 1

<i>Madalaim väärtus pärast eelnevat annust</i>		<i>Manustatav eelneva annuse protsent</i>
<i>Leukotsüüdid/mm³</i>	<i>Trombotsüüdid/mm³</i>	
> 4000	> 100 000	100%
3000...3999	75 000...99 999	100%
2000...2999	25 000...74 999	70%
< 2000	< 25 000	50%

Kui madalaim väärtus pärast algannust ei lange leukotsüütide ja trombotsüütide osas samale reale (nt leukotsüüdid > 4000 ja trombotsüüdid < 25 000), tuleb kasutada väärtust, mis on antud eelmise annuse väikseima protsendina (nt trombotsüüdid < 25 000, anda maksimaalselt 50% eelmisest annusest).

Karmustiiniga ravi kestusele piiranguid ei ole. Kui kasvaja on endiselt ravimatu või ilmnevad rasked või talumatud kõrvaltoimed, tuleb ravi karmustiiniga lõpetada.

Vereloome eellasrakkude siirdamisele eelnev seisundit parandav ravi

300...600 mg/m² karmustiini kombinatsioonis muude kemoterapeutikumidega manustatakse intravenoosselt pahaloomuliste hematoloogiliste haigustega patsientidele enne vereloome eellasrakkude siirdamist.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Karmustiin on vastunäidustatud lastele ja noorukitele vanuses < 18 aastat (vt lõik 4.3).

Eakad

Üldjuhul tuleb olla eaka patsiendi annuse valimisel ettevaatlik, alustades tavaliselt vahemiku madalamast annusest maksa-, neeru- või südamealatlushäirete suurema esinemissageduse tõttu, arvestades kaasnevat haigust või ravi teiste ravimpreparaatidega. Et eakatel patsientidel on vähenenud neerutalitluse tõenäosus suurem, tuleb olla annuse valimisel ettevaatlik ja jälgida glomerulaarfiltratsiooni kiirust ning vähendada vastavalt sellele annust.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel tuleb vähendada Carmustine Accord'i annust, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus on langenud.

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Pulbri lahustamisel kaasasoleva steriilse lahustiga (3 ml viaal) tuleb lahuse valmistamiseks lisada täiendavalt 27 ml süstevett, tulemuseks on kollakas põhilahus. Põhilahust tuleb edasi lahjendada 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 500 ml 5% glükoosi süstelahusega.

Tekkinud kasutusvalmis infusioonilahus tuleb seejärel viivitamatult manustada tilgutiga veeni ühe kuni kahe tunni jooksul valguse eest kaitstuna. Infusioon ei tohi kesta vähem kui üks tund, vastasel juhul põhjustab see süstekohas põletustunnet ja valu. Süstitavat piirkonda tuleb manustamise ajal jälgida.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste nitrosouureate või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Luuüdi raske supressioon.
- Raske (lõppstaadiumis) neerukahjustus.
- Lapsed ja noorukid.
- Imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

On teatatud, et pulmonaalne toksilisus, mida iseloomustavad kopsuinfiltraadid ja/või fibroos, esineb sagedusega kuni 30%. See võib esineda ravi järel 3 aasta jooksul ja näib olevat seotud kumulatiivsete annustega 1200...1500 mg/m², mida seostatakse kopsufibroosi suurema tõenäosusega. Riskiteguriteks on suitsetamine, olemasolev hingamisteede haigus, varasemalt normist erinevad röntgenoloogilised leitud, järjestikune või samaaegset rindkere kiiritust ja seos teiste kopsukahjustusi põhjustavate ainetega. Ravi ajal tuleb teha kopsutalitluse uuringud ja rindkere röntgenuuring koos sagedaste kopsutalitluste analüüsidega. Patsiendid, kelle ravi alguse näitaja on alla 70% ennustatavast forsseeritud vitaalkapatsiteedist (*forced vital capacity*, FVC) või süsinikmonooksiidi difusioonivõimest (*carbon monoxide diffusing capacity*, DLCO), on eriti ohustatud.

On leitud, et naissoost patsientide jaoks kaasneb ettevalmistava ravi ja vereloome eellasrakkude siirdamist sisaldava raviga suurenenud pulmonaalse toksilisuse risk. Siiani on seda suurenenud riski kirjeldatud ravi endaga kaasnevaks, sh ettevalmistava raviga, mis ei sisalda karmustiini (nt TBI või busulfaan-tsüklofosfamiid) või mis sisaldavad karmustiini (BEAM ehk karmustiin, etoposiid, tsütarabiin ja melfalaan või CBV ehk tsüklofosfamiid, karmustiin ja etoposiid).

Uuringud on näidanud, et suureannuseline ravi karmustiiniga (eriti annusega 600 mg/m²) enne vereloome tüvirakkude siirdamist suurendab pulmonaalse toksilisuse esinemise riski ja raskusastet. Seega tuleb patsientide puhul, kellel esineb muid pulmonaalse toksilisuse riske, kaaluda karmustiini kasutamise kasulikkust võrreldes riskidega.

Suureannuselise karmustiiniga ravi korral suureneb infektsioonide, südame-, maksa-, seedetrakti- ja neerutoksilisuse, närvisüsteemihäiguste ja elektrolüütide ebanormaalse taseme (hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpofosfateemia) esinemise risk ja nende raskusaste.

Kaasuvate häiguste ja halvema haigusseisundiga patsientidel on kõrvalnähtude tekkeks suurem risk. Eriti tuleb seda arvestada eakate patsientide puhul.

Maksa- ja neerutalitlust tuleb kontrollida ka enne ravi ning jälgida korrapäraselt ravi ajal (vt lõik 4.8).

Kemoterapeutikume kasutava ravi ajal võib raviga kaasuva kõrvalnähtuna ilmneda neutropeeniline enterokoliit.

Karmustiin on rottidele ja hiirtele kehapiindala alusel soovitatavast inimannusest väiksema annuse manustamisel kantserogeenne (vt lõik 5.3).

Luuüditoksilisus on karmustiini sage ja raske toksiline kõrvaltoime. Vähemalt kuue nädala jooksul pärast annuse manustamist tuleb tihti teha täielik vereanalüüs. Kui ringlevate trombotsüütide, leukotsüütide või erütrotsüütide arv on vähenenud eelmise kemoterapia tõttu või muul põhjusel, tuleb annust kohandada; vt tabel 1, lõik 4.2. Maksa-, neeru- ja kopsutalitlust tuleb kontrollida ning jälgida ravi ajal regulaarselt (vt lõik 4.8). Carmustine Accord'i kordusannuseid ei tohi manustada sagedamini kui iga kuue nädala tagant. Karmustiini luuüditoksilisus on kumulatiivne ja seega tuleb kaaluda annuse kohandamist vastavalt eelnevate annuste järgse vereanalüüsi madalaima väärtuse alusel (vt lõik 4.2).

Karmustiini otsesest manustamist unearterisse peetakse eksperimentaalseks ja seda on seostatud okulaarse toksilisusega.

Abiaine hoiatus:

See ravim sisaldab 2,37 mg alkoholi (etanooli) 3 ml lahusti viaali kohta.

Ravimi 600 mg/mg² annuse manustamisel täiskasvanule kehakaaluga 70 kg on tulemuseks etanooli plasmakontsentratsioon 365,66 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 60,94 mg 100 ml-s. Täiskasvanul, kes on joonud klaasi veini või 500 ml õlut, on veres alkoholi kontsentratsioon tõenäoliselt ligikaudu 50 mg 100 ml-s. Koosmanustamine ravimitega, mis sisaldavad nt propüleenglükooli või etanooli, võib põhjustada etanooli kuhjumist ja kõrvaltoimete teket. Kuna ravimit manustatakse tavaliselt aeglaselt 1...2 tunni jooksul, võib alkoholi toime olla vähene.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fenütoiin ja deksametasoon

Kombineeritult kemoterapeutikumidega võib eeldada epilepsiaravimite vähenenud aktiivsust.

Tsimetidiin

Samaaegne kasutamine tsimetidiiniga põhjustab karmustiini viivitusega ilmnevat, tugevat, kahtlustatavat, suurenenud toksilist toimet (karmustiini metabolismi inhibeerimise tõttu).

Digoksiin

Samaaegne kasutamine digoksiiniga põhjustab digoksiini viivitusega ilmnevat, mõõdukat, kahtlustatavat, vähenenud toimet (digoksiini metabolismi inhibeerimise tõttu).

Melfalaan

Samaaegsel kasutamisel melfalaaniga kaasneb pulmonaalse toksilisuse suurenenud risk.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Naised peavad kasutama ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist rasestumise vältimiseks tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Meespatsientidele tuleb soovitada sobivate rasestumisvastaste vahendite kasutamist karmustiiniga ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist.

Rasedus

Karmustiini ei tohi manustada rasedatele patsientidele. Kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole tõendatud ja seega tuleb kasulikkuse vs toksilisuse riski hoolikalt kaaluda. Karmustiin on embrüotoksiline rottidele ja küülikutele ning teratogeenne rottidele, kui seda antakse inimannusega võrdses annustes (vt lõik 5.3). Kui Carmustine Accord'i kasutatakse raseduse ajal või kui patsient Carmustine Accord'i võtmise (saamise) ajal rasestub, tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas karmustiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Carmustine Accord on vastunäidustatud imetamise ajal ja kuni seitse päeva pärast ravi (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Karmustiin võib kahjustada meeste viljakust. Mehi tuleb teavitada võimalikust viljatuse riskist ja enne ravi karmustiiniga tuleb nõustada viljatuse/pereplaneerimise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Carmustine Accord ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski tuleb arvesse võtta võimalust, et nendes ravimites sisalduv alkoholikogus võib pärssida autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tabel sisaldab kõrvaltoimeid, mis ilmnedid ravimpreparaadiga ravimise ajal, kuid millel ei ole ravimpreparaadiga tingimata põhjuslikku seost. Et kliinilised uuringud tehakse väga spetsiifilistes tingimustes, ei tarvitse ilmnunud kõrvaltoimete määrad kajastada kliinilises praktikas täheldatavaid määrasid. Üldjuhul on kõrvaltoimed hõlmatud, kui neist teatas enam kui 1% patsientidest ravimi monograafias või kesketes uuringutes ja/või kui otsustati, et need on kliiniliselt olulised. Kui platseebokontrolliga uuringute andmed on saadaval, on kõrvaltoimed hõlmatud, kui esinemissagedus on ravirühmas $\geq 5\%$ kõrgem.

Kõrvaltoimete tabel

Järgmine tabel sisaldab karmustiini kõrvaltoimeid, mis on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduste konventsiooni alusel raskusastme vähenemise järjekorras:

Väga sage ($\geq 1/10$);

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);

Väga harv ($< 1/10\ 000$);

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakud (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Äge leukeemia, luuüdi düsplaasia – pärast pikaajalist kasutust
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Müelosupressioon
	Sage	Aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata	Elektrolüütide ebanormaalne tase (hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpofosfateemia)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Ataksia, peapööritus, peavalu
	Sage	Entsefalopaatia (suureannuseline ravi ja annuse piiramine)
	Teadmata	Lihavalu, <i>status epilepticus</i> , krampihood, <i>grand mal</i> hood
Silma kahjustused	Väga sage	Okulaarne toksilisus, ajutine konjunktiivipunetus ja hägune nägemine võrkkesta verejooksu tõttu

Südame häired	Väga sage	Hüpotensioon lahusti alkoholisisalduse tõttu (suureannuseline ravi)
	Teadmata	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Flebiit
	Harv	Veno-oklusiivne haigus (suureannuseline ravi)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Pulmonaalne toksilisus, interstitsiaalne fibroos (pikaajaline ravi ja kumulatiivne annus)* Pneumoniit
	Harv	Interstitsiaalne fibroos (väiksemate annustega)
Seedetrakti häired	Väga sage	Emetogeenne potentsiaal. Iiveldus ja oksendamine – tugev
	Sage	Anoreksia, kõhukinnisus, kõhulahtisus, stomatiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Pöörduv maksatoksilisus, ilmneb viivitusega kuni 60 päeva pärast manustamist (suureannuseline ravi ja annuse piiramine), ilmneb järgmisel kujul: - bilirubiin, pöörduv suurenemine - aluseline fosfataas, pöörduv suurenemine - aspartaataminotransferaas, pöörduv suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Dermatiit paiksel kasutamisel paraneb, kui vähendada liitravimi kontsentratsiooni, ajutine hüperpigmentatsioon juhuslikul kokkupuutel nahaga
	Sage	Alopeetsia, punetus (lahusti alkoholisisalduse tõttu; suureneb manustamisajaga < 1...2 h), süstekoha reaktsioon
	Teadmata	Ekstravasatsiooni oht: ville tekitav aine
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Neerutoksilisus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Günekomastia
	Teadmata	Viljatus, teratogeensus

* On leitud, et naissoost patsientide jaoks kaasneb ettevalmistava ravi ja vereloome eellasrakkude siirdamist sisaldava raviga suurenenud pulmonaalse toksilisuse risk. Siiani on seda suurenenud riski kirjeldatud ravi endaga kaasnevaks, sh ettevalmistavate ravidega, mis ei sisalda karmustiini (nt TBI või busulfaan-tsüklofosfamiid) või mis sisaldavad karmustiini (BEAM ehk karmustiin, etoposiid, tsütarabiin ja melfalaan või CBV ehk tsüklofosfamiid, karmustiin ja etoposiid).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

Müelosupressioon on väga sage ja algab 7...14 päeva pärast manustamist; taastumine 42...56 päeva manustamisest. Müelosupressioon on seotud annuse ja kumulatiivse annusega ning on tihti bifaasiline.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Kopsufibroos (fataalne), kopsuinfiltatsioon

Pulmonaalset toksilisust on täheldatud kuni 30%-l patsientidest. Kui pulmonaalne toksilisus algas vara (3 raviaasta jooksul), esines kopsuinfiltate ja/või kopsufibroos, millest mõni juhtum lõppes surmaga. Patsiendid olid vanuses 22 kuud kuni 72 aastat. Riskitegurid hõlmavad suitsetamist, olemasolevat hingamisteede haigust, varasemaid normist erinevaid radiograafialeid, järjestikust või samaaegset rindkere kiiritust ja koosmanustamist teiste toimeainetega, mis võivad põhjustada kopsukahjustusi. Kõrvaltoimete esinemissagedus on tõenäoliselt seotud annusega; kumulatiivseid annuseid 1200...1500 mg/m² seostatakse kopsufibroosi suurema tõenäosusega. Ravi ajal tuleb teha korrapäraselt kopsutalitluse analüüse (FVC, DLCO). Patsiendid, kelle ravi alguse näitaja on < 70% ennustatavast forsseeritud vitaalkapatsiteedist või süsinikmonoksiidi difusioonivõimest, on eriti ohustatud.

Lapsepõlves või noorukieas karmustiini saanud patsientidel on kirjeldatud äärmiselt pika viivitusega ilmnevat kopsufibroosi (kuni 17 aastat pärast ravi).

Lapsepõlves pärast ajutuumoreid ellujäänud 17 patsiendi pikaajaline järelvaatlus näitas, et neist 8-l tekkis kopsufibroos. Kaks 8 surmajuhtumist esines esimese 3 raviaasta jooksul ja 6 esines 8...13 aastat pärast ravi. Ravil olles surnud patsientide mediaanvanus oli 2,5 aastat (1...12 aastat); ravil olnud pikaajaliste ellujäänute mediaanvanus oli 10 aastat (5...16 aastat). Kõik patsiendid, kes olid ravi ajal alla 5 aasta vanused, surid kopsufibroosi; karmustiiniannus ega täiendav vinkristiiniannus ega seljaaju kiiritusravi ei mõjutanud fataalset lõpptulemust.

Kõikidel teistel ellujäänutel, keda sai kaasata järelkontrolli, diagnoositi kopsufibroos. Karmustiin on vastunäidustatud lastele ja noorukitele vanuses <18 aastat, vt lõik 4.3.

Pulmonaalne toksilisus ilmnes ka turuletulekujärgses faasis pneumoniidi ja interstitsiaalse kopsuhaigusena. Pneumoniiti täheldatakse annustega > 450 mg/m² ja interstitsiaalset kopsuhaigust täheldatakse pikaajalise ravi ja kumulatiivse annusega > 1400 mg/m².

Emetogeenne potentsiaal

Emetogeenne potentsiaal on kõrge annustega > 250 mg/m² ja kõrge kuni mõõdukas annustega ≤ 250 mg/m². Iiveldus ja oksendamine on tugev ning algab 2...4 h jooksul manustamisest ja kestab 4...6 h.

Neerutoksilisus

Neerutoksilisus on harv, kuid esineb kumulatiivsete annustega < 1000 mg/m².

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mürgistuse põhisümptom on müelosupressioon. Peale selle võib esineda järgmisi raskeid kõrvaltoimeid: maksanekroos, interstitsiaalne pneumoniit, entsefalomüeliit. Spetsiaalne antidoot ei ole kättesaadav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, alküülivad ained, nitrosouuread, ATC-kood: L01AD01.

Toimemehhanism

Veevaba etanool

6.2 Sobimatus

Intravenoosne lahus on polüvinüülkloriidist (PVC) pakendites ebastabiilne. Kogu karmustiini infusioonilahusega kokkupuutuv plast (nt infusioonikomplekt jne) peab olema polüvinüülkloriidivaba polüetüleenplast, vastasel juhul tuleb kasutada klaasist vahendeid.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (põhilahus)

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi (põhilahuse) kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Pärast lahjendamist (lahus pärast põhilahuse lahjendamist infusiooniks)

Lahuse kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus (pärast lahjendamist 500 ml naatriumkloriidi süstelahuses või 5% glükoosi süstelahuses, hoitud klaas- või polüpropüleenmahustis valguse eest kaitstult) on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril 20 °C...25 °C ja 24 tunni* jooksul külmikus (2 °C...8 °C) ning külmikus säilitamisele järgselt veel 3 tunni jooksul temperatuuril 20 °C...25 °C, valguse eest kaitstult.

Kui pakendi avamise, preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Lahust tuleb valguse eest kaitsta kuni manustamise lõpuni.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

*Lõpliku lahjendatud lahuse 24-tunnine kasutusaeg on karmustiini kogu lahuses olemise aeg, sealhulgas ka manustamiskõlblikuks muudetud ravimi (põhilahus, mis on saadud pulbri 3 ml etanoolis lahustamisel ja sellele järgneval 27 ml süsteveega lahjendamisel) säilitamise aeg.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja täiendavat lahjendamist on lõigus 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber

Merevaikkollane klaasviaal (30 ml), millel on hall bromobutüülkummist punnkork ja alumiiniumümbrisega polüpropüleenist kork.

Lahusti

Läbipaistev klaasviaal (5 ml), millel on fluorotek-kattega butüülkummist punnkork ja

alumiiniumümbrisega polüpropüleenist kork.

Pakendi suurused: Pakend sisaldab ühte viaali 100 mg pulbriga ja ühte viaali 3 ml lahustiga.
Pakend sisaldab kümmet viaali 100 mg pulbriga ja kümmet viaali 3 ml lahustiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahuse kontsentradi karmustiini pulber ei sisalda säilitusaineid ja on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks ega ole ette nähtud korduskasutuseks. Manustamiskõlblikuks muutmine ja täiendavad lahjendused tuleb teha aseptilistes tingimustes.

Karmustiini säilitamine temperatuuril 28 °C või üle selle võib põhjustada aine veeldumist, kuna karmustiini sulamistemperatuur on madal (ligikaudu 28 °C...29 °C). Ereda valguse käes kontrollides viaali põhjas nähtav õline kile on märk ravimi riknemisest (sulamine). Riknenud ravimpreparaati ei tohi kasutada. Avamata viaalides võivad olla nähtavad teravate servade ja tahke massiga helbed, mis ei viita karmustiini lagunemisele.

Infusioonilahuse kontsentradi pulbri manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine

Lahustage karmustiin (100 mg pulber) kaasasolevas lahustis (3 ml steriilne jahutatud etanoolilahus) kaasasoleva lahusti esmasest pakendis (pruunis klaasviaalis). Enne steriilse süstevee lisamist peab karmustiin olema etanoolis täielikult lahustatud. Pulbri lahustumine võib aega võtta 3 minutit. Pärast karmustiini etanoolis lahustamist lahjendage alkoholilahus lisades aseptiliselt 27 ml steriilset süstevett. Saadud 30 ml põhilahust tuleb põhjalikult segada. Kirjeldatud manustamiskõlblikuks muutmine annab kollaka põhilahuse, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud ravimit (põhilahus) sisaldab 3,3 mg karmustiini 10% etanoolis. Põhilahuse pH on 4,0...6,8.

Saadud 30 ml manustamiskõlblikuks muudetud ravim (põhilahus) tuleb kohe lahjendada, lisades sellele kas 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0.9%) süstelahust või 500 ml 5% glükoosi süstelahust.

Põhilahuse lahjendamisel saadud kasutusvalmislahus tuleb manustada 1...2 tunni jooksul.

Carmustine Accord'i vähem kui üks tund kestev infusioon võib põhjustada süstekohas põletustunnet ja valu (vt lõik 4.2).

Tuleb järgida kasvjavastaste ainete ohutu käsitlemise ja kõrvaldamise juhiseid.

Rasedad töötajad ei tohi seda ravimit käsitseda.

Kasutamata ravimpreparaat ja jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1051322

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2023