SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Karmustin MSN 100 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg karmustina.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6), jedan ml otopine sadrži 3,3 mg karmustina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica otapala sadrži 3 ml bezvodnog etanola (što odgovara količini od 2,37 g).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak: blijedo žute pahuljice ili stvrdnuta masa.
Otapalo: bezbojna, bistra tekućina.
pH otopina spremnih za infuziju: 4,0 do 6,8.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karmustin je učinkovit kod sljedećih malignih novotvorina kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima i/ili drugim terapijskim mjerama (radioterapija, kirurški zahvat):

- Tumori na mozgu (glioblastom, gliomi moždanog debla, meduloblastom, astrocitom i ependimom), metastaze u mozgu;
- Sekundarna terapija kod ne-Hodgkinova limfoma i Hodgkinove bolesti;
- Kao kondicioniranje prije autologne transplantacije hematopoetskih progenitornih stanica (engl. haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) kod malignih hematoloških bolesti (Hodgkinova bolest / ne-Hodgkinov limfom).
- Multipli mijelom – u kombinaciji s glukokortikoidima poput prednizolona.
- Maligni melanom u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početne doze
Preporučena doza lijeka Karmustin MSN kao monoterapije u prethodno neliječenih bolesnika je 150 do 200 mg/m^2 intravenski svakih 6 tjedana. Može se dati kao jedna doza ili podijeljena doza u dnevnim infuzijama poput 75 do 100 mg/m^2 na dva uzastopna dana.
Kad se Karmustin MSN koristi u kombinaciji s drugim mijelosupresivnim lijekovima ili u bolesnika sa smanjenom rezervom koštane srži, doze treba prilagoditi u skladu s hematološkim profilom bolesnika kako je prikazano u nastavku.

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO

Praćenje i naknadne doze
Ponovljeni ciklus lijeka Karmustin MSN ne treba davati sve dok se cirkulirajuće krvne komponente ne povrate na prihvatljive razine (trombociti iznad 100 000/mm^3, leukociti iznad 4000/mm^3), a to se obično događa unutar 6 tjedana. Krvnu sliku treba često nadzirati, a ponovljene cikluse lijeka ne treba davati prije 6 tjedana zbog odgođene hematološke toksičnosti.

Doze nakon početne treba prilagoditi u skladu s hematološkom reakcijom bolesnika na prethodnu dozu u monoterapiji kao i u kombiniranoj terapiji s drugim mijelosupresivnim lijekovima. Sljedeći raspored predlaže se kao vodič kod prilagodbe doze:

Najniža vrijednost nakon prethodne doze		*Postotak prethodne doze koji treba dati*
Leukociti/mm^3	*Trombociti*/mm^3	
> 4000	> 100 000	100%
3000 – 3999	75 000 – 99 999	100%
2000 – 2999	25 000 – 74 999	70%
< 2000	< 25 000	50%

U slučajevima gdje najniža vrijednost nakon početne doze nije u istom redu kao za leukocite i trombocite (npr. leukociti > 4000 te trombociti < 25 000) potrebno je koristiti onaj postotak prethodne doze koji je niži (npr. trombociti < 25 000 potrebno je dati najviše 50 % prethodne doze).

Nema ograničenja za trajanje razdoblja primjene terapije karmustinom. U slučaju da tumor ostane neizlječiv te kod pojave ozbiljnih ili nepodnošljivih nuspojava, potrebno je prekinuti terapiju karmustinom.

Kondicioniranje prije HPCT-a
Karmustin se daje u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima u bolesnika s malignim hematološkim bolestima prije HPCT-a u dozi od 300 – 600 mg/m^2 intravenski.

Posebne populacije:

Pedijatrijska populacija
Karmustin je kontraindiciran u djece i adolescenata u dobi od <18 godina (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe
Općenito odabir doze za starije bolesnike treba biti oprezan, a obično se počinje s najnižom vrijednošću raspona doziranja s obzirom na veću učestalost smanjene jetrene, bubrežne ili srčane funkcije te je potrebno uzeti u obzir istodobnu bolest ili terapiju drugim lijekovima. S obzirom na veću vjerojatnost toga da će stariji bolesnici imati smanjenu bubrežnu funkciju, potreban je oprez kod odabira doza. Brzinu glomerularne filtracije treba nadzirati te dozu shodno tome smanjivati.

Oštećenje funkcije bubrega
Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega dozu lijeka Karmustin MSN treba smanjiti ako je smanjena brzina glomerularne filtracije.

Način primjene
Karmustin MSN namijenjen je za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja. Otapanjem praška pomoću priloženog otapala otopinu treba prirediti dodavanjem dodatnih 27 ml vode za injekciju. Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna do žuta otopina. Rekonstituiranu otopinu treba dalje razrijediti s 500 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili otopinom glukoze za injekciju 50 mg/ml (5 %).
Rezultirajuća otopina spremna za infuziju potom se mora odmah primijeniti intravenskim dripom tijekom razdoblja od jednog do dva sata i zaštićena od svjetlosti. Trajanje infuzije ne smije biti manje od sat vremena, inače može doći do opeklina i boli na mjestu primjene. Mjesto primjene infuzije treba nadzirati tijekom primjene.

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge nitrozoureje ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Teška depresija koštane srži.
Teško (završni stadij) oštećenje bubrega.
Djeca i adolescenti
Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prijavljena je plućna toksičnost okarakterizirana plućnim infiltratima i/ili fibrozom s učestalošću do 30 %. To se može dogoditi unutar 3 godine od terapije i čini se da je ovisna o dozi pri čemu su kumulativne doze od 1200-1500 mg/m^2 povezane s povećanom vjerojatnošću plućne fibroze. Čimbenici rizika uključuju pušenje, prisutnost respiratorne bolesti, prethodno postojeće radiografske abnormalnosti, naknadno ili istodobno zračenje prsnog koša i povezanost s drugim tvarima koje uzrokuju oštećenje pluća. Potrebno je provesti ispitivanja plućne funkcije i rendgenska snimanja prsnog koša prije početka terapije te često provoditi testove plućne funkcije tijekom terapije. Bolesnici s početnim vrijednostima ispod 70 % predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced vital capacity*, FVC) ili kapaciteta difuzije ugljikova monoksida (engl. *carbon monoxide diffusing capacity*, DLCO) posebno su izloženi riziku.

Prijavljen je povećan rizik od plućnih toksičnosti za žene nakon liječenja režimima kondicioniranja i HPCT-om. Do sada je ovaj povećani rizik opisan za samo liječenje, uključujući režime kondicioniranja bez karmustina (npr. TBI ili busulfan-ciklofosfamid) ili s karmustinom (BEAM: karmustin, etopozid, citarabin i melfalan ili CBV: ciklofosfamid, karmustin i etopozid).

Pokazalo se da terapija visokim dozama karmustina (osobito s 600 mg/m^2) prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica povećava rizik od incidencije i ozbiljnost plućnih toksičnosti. Stoga se u bolesnika s drugim rizicima od plućnih toksičnosti primjena karmustina mora procijeniti s obzirom na rizike.

Nakon terapije visokom dozom karmustina raste rizik i ozbiljnost infekcija, srčane, jetrene, gastrointestinalne i bubrežne toksičnosti, bolesti živčanog sustava i poremećaja elektrolita (hipokalemija, hipomagnezemija i hipofosfatemija).

Bolesnici s komorbiditetima i lošijim stanjem bolesti imaju veći rizik od nuspojava. To se mora uzeti u obzir, osobito u starijih bolesnika.

Funkciju jetre i bubrega također treba provjeriti prije liječenja te redovito pratiti tijekom terapije (vidjeti dio 4.8).

Neutropenijski enterokolitis može se pojaviti kao nuspojava povezana s terapijom nakon liječenja kemoterapijskim lijekovima.

Karmustin je kancerogen u štakora i miševa pri dozama manjim od preporučene doze za ljude na temelju tjelesne površine (vidjeti dio 5.3).

Toksičnost za koštanu srž je česta i teška nuspojava toksičnosti kod karmustina. Kompletnu krvnu sliku treba pratiti učestalo najmanje šest tjedana nakon primanja doze. U slučaju smanjenog broja cirkulirajućih trombocita, leukocita ili eritrocita bilo zbog prethodne kemoterapije ili drugih uzroka, dozu treba prilagoditi, vidjeti tablicu u dijelu 4.2. Tijekom terapije potrebno je redovito provjeravati funkciju jetre, bubrega i pluća (vidjeti dio 4.8).

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO

Ponovljene doze lijeka Karmustin MSN ne treba davati češće od svakih 6 tjedana. Toksičnost karmustina za koštanu srž je kumulativna i stoga je potrebno razmotriti prilagodbu doze na temelju najnižih vrijednosti krvne slike kod prethodnih doza (vidjeti dio 4.2).

Izravna primjena karmustina u karotidnu arteriju smatra se eksperimentalnom i povezana je s okularnom toksičnošću.

Doza od 200 mg/m^2 ovog lijeka koja se daje odrasloj osobi teškoj 70 kg dovela bi do izloženosti od 123,4 mg/kg etanola, što može uzrokovati rast koncentracije alkohola u krvi od oko 20,57 mg/100 ml. Za usporedbu, za odraslu osobu koja popije čašu vina ili 500 ml piva, alkohol u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml. Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati štetne učinke. Kako se ovaj lijek obično daje polako tijekom 6 sati, učinci alkohola mogu se smanjiti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fenitoin i deksametazon
U kombinaciji s kemoterapeuticima mora se očekivati smanjena aktivnost antiepileptika.

Cimetidin
Istodobna uporaba s cimetidinom vodi do odgođenog, većeg, suspektnog, povećanog toksičnog učinka karmustina (zbog inhibicije metabolizma karmustina).

Digoksin
Istodobna uporaba digoksina vodi ka odgođenom, umjerenom, suspektnom, smanjenom učinku digoksina (zbog smanjene apsorpcije digoksina).

Melfalan
Istodobna primjena s melfalanom vodi do povećanog rizika od plućne toksičnosti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena
Žene moraju koristiti učinkovitu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja karmustinom i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja.

Muške bolesnike treba savjetovati da koriste odgovarajuće mjere kontracepcije dok traje liječenje karmustinom i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća
Karmustin se ne smije primjenjivati u trudnica. Sigurna primjena u trudnoći nije utvrđena i stoga je potrebno pažljivo odmjeriti korist liječenja naspram rizika od toksičnosti. Karmustin je embriotoksičan u štakora i kunića te teratogen u štakora kada se daje u dozama koje odgovaraju dozama u ljudi (vidjeti dio 5.3). Ako se Karmustin MSN primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok uzima (prima) Karmustin MSN, bolesnica treba biti upoznata o mogućem riziku za fetus.

Dojenje
Nije poznato izlučuju li se karmustin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Karmustin MSN je kontraindiciran tijekom dojenja. Dojenje se ne smije započeti tijekom liječenja i do sedam dana nakon liječenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost
Karmustin može poremetiti plodnost kod muškaraca. Muške bolesnike treba savjetovati o potencijalnom riziku od neplodnosti te da potraže savjet specijalista za plodnost/planiranje obitelji prije terapije karmustinom.

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Karmustin MSN ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je razmotriti mogućnost da količina alkohola u ovim lijekovima može narušiti mogućnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Tablica uključuje štetne događaje koji su bili prisutni tijekom liječenja ovim lijekom, ali možda nisu nužno uzročno povezani s lijekom. S obzirom na to da se klinička ispitivanja provode pod vrlo specifičnim uvjetima, uočeni štetni događaji možda neće odražavati stope uočene u kliničkoj praksi. Štetni događaji se općenito navode ako su zabilježeni u više od 1 % bolesnika u monografiji lijeka ili u pivotalnim ispitivanjima/ili se odredi da su klinički važni. Kad su dostupna placebom kontrolirana klinička ispitivanja, štetni događaji su uključeni ako je incidencija za ≥ 5% viša u skupini za liječenje.

Tablični popis nuspojava
U sljedećoj tablici nuspojave karmustina su navedene sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, a poredane prema sve manjoj ozbiljnosti:
vrlo često (≥ 1/10);
često (≥ 1/100 i < 1/10),
manje često (≥ 1/1000 i < 1/100);
rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000);
vrlo rijetko (< 1/10 000),
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u redoslijedu prema sve manjoj ozbiljnosti:

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	**Učestalost**	**Nuspojave**
Infekcije i infestacije	Nepoznato	Oportunističke infekcije (uključujući smrtni ishod)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Akutna leukemija, displazija koštane srži - nakon dugoročne primjene.
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Mijelosupresija
	Često	Anemija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Ataksija, omaglica, glavobolja.
	Često	Encefalopatija (terapija visokom dozom i ograničenja doze zbog toksičnosti).
	Nepoznato	Bol u mišićima, status epilepticus, napadaj, grand mal napadaj.
Poremećaji oka	Vrlo često	Očne toksičnosti, naleti crvenila konjunktive i zamućeni vid zbog krvarenja u mrežnici.
Srčani poremećaji	Vrlo često	Hipotenzija, zbog sadržaja alkohola u otapalu (terapija visokom dozom).
	Nepoznato	Tahikardija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Flebitis
	Rijetko	Vensko-okluzivna bolest (terapija visokom dozom).
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Plućna toksičnost, intersticijska fibroza (uz produljenu terapiju i kumulativnu dozu)* Pneumonitis
	Rijetko	Intersticijska fibroza (s nižim dozama).
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Emetogeni potencijal.

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO

		Teška mučnina i povraćanje.
	Često	Anoreksija, konstipacija, proljev, stomatitis.
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatotoksičnost, reverzibilna, odgođena do 60 dana nakon primjene (terapija visokom dozom i ograničenja doze zbog toksičnosti) koja se manifestira kao: - bilirubin, reverzibilni porast - alkalna fosfataza, reverzibilni porast - AST, reverzibilni porast.
Poremećaji kože i potkožnoga tkiva	Vrlo često	Dermatitis se kod topikalne primjene poboljšava smanjenjem koncentracije sadržanog lijeka, hiperpigmentacija, prolazna kod slučajnog doticaja s kožom.
	Često	Alopecija, navale crvenila (zbog alkoholnog sadržaja otapala; povećano s vremenima primjene <1-2 sata), reakcija na mjestu primjene.
	Nepoznato	Opasnost od ekstravazacije: vezikant
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Bubrežna toksičnost.
Poremećaji reproduktivnoga sustava i dojki	Rijetko	Ginekomastija.
	Nepoznato	Neplodnost, teratogeneza.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Poremećaji elektrolita (hipokalemija, hipomagnezemija i hipofosfatemija).

* Prijavljen je povećan rizik od plućnih toksičnosti za žene nakon liječenja režimima kondicioniranja i HPCT-om. Do sada je ovaj povećani rizik opisan za samo liječenje, uključujući režime kondicioniranja bez karmustina (npr. TBI ili busulfan-ciklofosfamid) ili s karmustinom (BEAM: karmustin, etopozid, citarabin i melfalan ili CBV: ciklofosfamid, karmustin i etopozid).

Opis odabranih nuspojava:

Mijelosupresija

Mijelosupresija je vrlo česta i počinje 7. do 14. dana primjene s oporavkom 42. do 56. dana primjene. Mijelosupresija je povezana s dozom i kumulativnom dozom te je često bifazična.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja.

Plućna fibroza (sa smrtnim ishodom), plućna infiltracija.

Plućna toksičnost prijavljena je u do 30 % bolesnika. U slučajevima gdje je plućna toksičnost počela rano (unutar 3 godine od liječenja), pojavili su se plućni infiltrati i/ili plućna fibroza pri čemu su neki slučajevi bili smrtonosni. Bolesnici su bili stari između 22 mjeseca i 72 godine. Čimbenici rizika uključuju pušenje, prisutnost respiratorne bolesti, postojeće radiografske abnormalnosti, naknadno ili istodobno zračenje prsnog koša kao i kombinaciju s drugim djelatnim tvarima koje mogu uzrokovati oštećenje pluća. Incidencija nuspojava je vjerojatno povezana s dozom; kumulativne doze od 1200-1500 mg/m^2 su povezane s povećanom vjerojatnošću od plućne fibroze. Tijekom terapije treba redovito provoditi testove plućne funkcije (FVC, DLCO). Bolesnici kod kojih je vrijednost tih testova prije početka terapije manja od 70 % očekivanog forsiranog vitalnog kapaciteta ili kapaciteta difuzije ugljikovog monoksida pod posebnim su rizikom.

Kod bolesnika koji su primali karmustin u djetinjstvu ili adolescenciji, opisani su slučajevi jako odgođenih nastupa plućne fibroze (do 17 godina nakon liječenja).

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO

Zapažanja iz dugoročnog praćenja 17 bolesnika koji su preživjeli tumore na mozgu u djetinjstvu pokazalo je da je 8 njih podleglo plućnoj fibrozi. Dva od tih 8 smrtnih slučajeva dogodila su se unutar prve 3 godine liječenja, a 6 od njih dogodilo se 8 do 13 godina nakon liječenja. Medijan dobi bolesnika koji su umrli tijekom liječenja iznosio je 2,5 godine (od 1 do 12 godina), medijan dobi bolesnika koji su dugoročno preživjeli na terapiji iznosio je 10 godina (od 5 do 16 godina). Svi bolesnici mlađi od 5 godina u vrijeme terapije umrli su od plućne fibroze; ni doza karmustina ni dodatna doza vinkristina ili zračenje kralježnice nisu imale nikakav utjecaj na smrtni ishod.

Svim preostalima preživjelima koji su bili dostupni za praćenje dijagnosticirana je plućna fibroza. Primjena karmustina u djece i adolescenata < 18 godina kontraindicirana je, vidjeti dio 4.3.

Plućna toksičnost također se manifestirala kao pneumonitis i intersticijska bolest pluća nakon stavljanja lijeka u promet. Pneumonitis je zabilježen kod doza >450 mg/m^2, a intersticijska bolest pluća zabilježena je kod produljene terapije i kumulativne doze > 1400 mg/m^2.

Emetogeni potencijal

Emetogeni potencijal je visok pri visokim dozama >250 mg/m^2 te visok do umjeren u dozama ≤250 mg/m^2. Mučnina i povraćanje su teški i počinju unutar 2 do 4 sata od primjene te traju 4 do 6 sati.

Bubrežna toksičnost
Bubrežna toksičnost je rijetka, ali se javlja kod kumulativnih doza < 1000 mg/m^2.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Glavni simptom intoksikacije je mijelosupresija. Pored toga, mogu se javiti sljedeće ozbiljne nuspojave: nekroza jetre, intersticijski pneumonitis, encefalomijelitis.

Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, alkilirajući lijekovi, nitrozoureje, ATK oznaka: L01AD01

Mehanizam djelovanja
Karmustin je antineoplastični lijek iz skupine nitrozoureja i nije fazno specifičan s obzirom na stanični ciklus te iskazuje tumorsku citotoksičnost putem višestrukih mehanizama. Kao alkilirajuća tvar, može alkilirati reaktivna mjesta na nukleoproteinima, interferirajući tako sa sintezom DNK i RNK te popravkom DNK. Može stvarati ukrižene veze između lanaca uzvojnice DNK, što sprječava njenu replikaciju i transkripciju. Pored toga, poznato je da karmustin karbamilira ostatke lizina na proteinima uzrokujući ireverzibilnu inaktivaciju enzima uključujući glutation reduktazu. Karbamilacijska aktivnost karmustina općenito se smatra manje značajnom od njegove alkilirajuće aktivnosti u djelovanju na tumor, ali karbamilacija može služiti za inhibiciju popravka DNK.

Farmakodinamički učinci
Antineoplastično i toksično djelovanje karmustina može biti uzrokovano njegovim metabolitima. Karmustin i srodne nitrozoureje nisu stabilne u vodenim otopinama te se spontano raspadaju na

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO

reaktivne intermedijere koji mogu alkilirati i karbamilirati. Pretpostavlja se da su alkilirajući intermedijeri odgovorni za antitumorski učinak karmustina. Međutim, mišljenja su podijeljena oko uloge karbamilirajućih intermedijera kao posrednika bioloških učinaka nitrozoureja. S jedne je strane zabilježeno da karbamilirajuća aktivnost pridonosi citotoksičnim svojstvima njihovih ishodišnih molekula inhibicijom enzima koji popravljaju DNK. S druge strane, nagađalo se da karbamilirajuće skupine mogu posredovati neke toksične učinke karmustina.

Karmustin lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru zbog svoje lipofilne prirode.

Pedijatrijska populacija
Karmustin MSN se ne smije koristiti u djece i adolescenata zbog visokog rizika od plućne toksičnosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija
Intravenski primijenjeni karmustin brzo se raspada te se nakon 15 minuta ne može detektirati nikakva intaktna tvar. Zbog dobre topljivosti u lipidima i manjka ionizacije pri vrijednosti fiziološkog pH, karmustin vrlo dobro prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Razine radioaktivnosti u cerebrospinalnoj tekućini su barem 50 % više od onih istodobno izmjerenih u plazmi. Kinetika karmustina u ljudi opisana je modelom s dva odjeljka. Nakon intravenske infuzije u trajanju od sat vremena, plazmatske razine karmustina opadaju na bifazni način. Poluvijek α iznosi 1 – 4 minute, a poluvijek β iznosi 18 – 69 minuta.

Biotransformacija
Pretpostavlja se da metaboliti karmustina uzrokuju njegovu antineoplastičnu i toksičnu aktivnost.

Eliminacija
Približno 60 do 70 % ukupne doze izlučuje se u urinu tijekom 96 sati, a otprilike 10 % kao izdahnuti CO2. Razgradnja preostalog lijeka nije poznata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karmustin je embriotoksičan i teratogen u štakora te embriotoksičan u kunića kada se daje u dozama koje odgovaraju dozi u ljudi. Karmustin je utjecao na plodnost mužjaka štakora pri dozama višim od doza u ljudi. Karmustin je pri klinički relevantnim razinama doze bio kancerogen u štakora i miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak
Nema pomoćnih tvari.

Otapalo
Etanol, bezvodni.

6.2 Inkompatibilnosti

Kompatibilnost/Inkompatibilnosti sa spremnicima
Intravenska otopina nije stabilna u spremnicima od polivinilkorida. Sva plastika koja dolazi u doticaj s otopinom karmustina za infuziju (npr. set za infuziju itd.) mora biti polietilenska plastika bez PVC-a, inače treba koristiti staklene spremnike.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
2 godine.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja
Nakon rekonstitucije u skladu s preporukama, lijek Karmustin MSN je stabilan do 24 sata u hladnjaku (2°C – 8°C) i zaštićen od svjetlosti.

Rekonstituiranu otopinu treba dodatno razrijediti s 500 ml otopine natrijeva klorida za injekciju (0,9 %) ili 500 ml otopine dekstroze (5%). Otopine su stabilne tijekom 4 sata na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C) i zaštićene od svjetlosti, te tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C – 8°C zaštićene od svjetlosti.

S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda rekonstitucije ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak
Staklena bočica boje jantara od 30 ml sa sivim čepom od brombutilne gume, zatvorena aluminijskim „flip off“ zaštitnim poklopcem s plastičnom pločicom.

Otapalo
Prozirna staklena bočica od 5 ml sa sivim čepom od brombutilne gume, zatvorena aluminijskim „flip off“ zaštitnim poklopcem s plastičnom pločicom.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu sa 100 mg praška za koncentrat za infuziju i jednu bočicu s 3 ml otapala.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Karmustin prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ne sadrži konzervanse i nije namijenjen za višedoznu bočicu. Rekonstituciju i daljnja razrjeđenja treba provesti pod aseptičkim uvjetima.

Liofilizat ne sadrži nikakve konzervanse te je prikladan samo za jednokratnu primjenu. Liofilizat može izgledati kao suhe mrvice ili kao suha stvrdnuta masa. Prisutnost masnog filma može biti naznaka otapanja lijeka. Takvi proizvodi nisu prihvatljivi za uporabu zbog rizika od odstupanja temperature na više od 30°C. Ovaj lijek se više ne smije koristiti. Ako niste sigurni je li lijek čuvan na odgovarajuće niskoj temperaturi, pregledajte odmah svaku bočicu u kutiji. Da biste to provjerili, držite bočice prema izvoru jasne svjetlosti.

Rekonstitucija i razrjeđivanje za infuziju
Otopite 100 mg liofiliziranog praška karmustina s 3 ml priloženog sterilnog, na hladnom čuvanog otapala bezvodnog etanola u primarnom pakiranju. Karmustin se mora otopiti do kraja u etanolu prije dodavanja sterilne vode za injekcije. Potom na aseptički način dodajte 27 ml sterilne vode za injekciju u alkoholnu otopinu. Trideset ml koncentrirane otopine treba temeljito promiješati. Rekonstitucija provedena prema ovoj uputi rezultira bistrom, bezbojnom do žućkastom otopinom.

Prije primjene treba provjeriti je li u otopini za infuziju došlo do taloženja. Ako je uočeno taloženje,

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO

ono se može ponovno otopiti zagrijavanjem bočice na sobnu temperaturu uz lagano mućkanje. Nakon rekonstitucije, Karmustin MSN je stabilan tijekom 24 sata u hladnjaku (2°C – 8°C), spremljen u stakleni spremnik i zaštićen od svjetlosti.

Rekonstituiranu otopinu treba dalje razrijediti dodavanjem 500 ml otopine natrijeva klorida za injekciju (0,9%) ili 500 ml otopine dekstroze (5%). Rekonstituiranu i razrijeđenu otopinu (tj. otopinu spremnu za uporabu) treba miješati barem 10 sekundi prije primjene. Otopinu spremnu za uporabu treba držati na sobnoj temperaturi u staklenom ili polipropilenskom spremniku, zaštićenu od svjetlosti, te primijeniti unutar 4 sata. Ove su otopine također stabilne tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C – 8°C, zaštićene od svjetlosti.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina (tj. otopina spremnu za uporabu) mora se primijeniti intravenski putem intravenskog dripa tijekom perioda od 1 do 2 sata. Tijekom primjene lijeka, smije se koristiti samo spremnik od odgovarajućeg staklenog ili polipropilenskog materijala. Potrebno je osigurati da polipropilenski spremnici ne sadrže PVC ili DEHP. Karmustin ima nisko talište (30,5°C – 32,0°C). Izlaganje lijeka ovoj ili višoj temperaturi može dovesti do topljenja lijeka i pojave masnog filma na dnu bočice. To je znak raspadanja i bočice treba baciti.

Infuzija lijeka Karmustin MSN trajanja kraćeg od jednog sata može uzrokovati intenzivnu bol i žarenje na mjestu injiciranja. Mjesto injiciranja treba pratiti tijekom primjene (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je pridržavati se smjernica za sigurno rukovanje i zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSN Labs Europe Limited,
Kw20a Corradino Park,
Paola,
Malta

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-936259785

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11.02.2026.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

HALMED
11 - 02 - 2026
ODOBRENO