

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Carmustine medac 100 mg por és oldószer koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg karmusztint tartalmaz por koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3,3 mg karmusztint tartalmaz feloldást és hígítást követően (lásd 6.6 pont) 1 ml oldatonként.

Ismert hatású segédanyag:

3 ml vízmentes etanol tartalmaz (ami 2,37 g-nak felel meg) oldószert tartalmazó ampullánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Por: fehér, illetve majdnem fehér por, illetve liofilizátum.

Oldószer: átlátszó, színtelen folyadék.

A felhasználásra kész oldatos infúzió pH-ja és ozmolaritása:

pH 4,0–5,0 és 385–397 mOsm/l (ha 50 mg/ml [5%-os] glükóz oldatos injekcióval van hígítva) és pH 4,0–6,8 és 370–378 mOsm/l (ha 9 mg/ml [0,9%-os] nátrium klorid oldatos injekcióval van hígítva).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A karmusztin önmagában vagy egyéb daganatellenes szerekkel és/vagy terápiákkal (sugárkezelés, műtét) kombinációban az alábbi rosszindulatú daganatok esetében javallott, felnőttek számára:

- Agytumorkok (glioblastoma, agytörzsi glioma, medulloblastoma, astrocytoma és ependymoma), agyi áttétek;
- Másodlagos terápia non-Hodgkin-lymphoma és Hodgkin-kór esetében;
- A gyomor-bél traktus daganatai;
- Malignus melanoma, más daganatellenes gyógyszerekkel kombinálva;
- Kondicionáló kezelésként autológ haemopoeticus progenitor sejt-transzplanciót (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően, malignus haematológiai betegségekben (Hodgkin-kór / non-Hodgkin-lymphoma).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Carmustine medac-ot csak a kemoterápiában jártas szakorvos adhatja be, megfelelő orvosi felügyelet mellett.

Adagolás

Kezdő adag

A Carmustine medac ajánlott adagja egyedül alkalmazott szerként korábban még nem kezelt betegek esetén 150–200 mg/m² intravénásan, minden hatodik héten. Ez adható egy adagban vagy megosztva, 75–100 mg/m² -es naponkénti infúziókként, például két, egymást követő napon.

Amikor a Carmustine medac alkalmazása más myelosuppressív gyógyszerekkel együtt vagy olyan betegeknél történik, akiknél a csontvelőrezerv kimerült, az adagokat a beteg hematológiai profilja szerint kell beállítani az alábbiak szerint.

Monitorozás és későbbi adagok

Nem szabad ismételt Carmustine medac-kezelést adni addig, ameddig a keringő sejtes elemek száma vissza nem áll egy elfogadható szintre (vérlemezkék 100 000/mm³ felett, fehérvérsejtek 4000/mm³ felett), ez rendszerint hat hét alatt történik meg. A vérképet gyakran kell ellenőrizni és a késleltetett hematológiai toxicitás miatt ismételt kezelést nem szabad hat hét eltelte előtt végezni.

A kezdeti adagot követő adagokat a beteg megelőző adagra adott hematológiai válaszreakciója szerint kell beállítani mind monoterápia, mind pedig más myelosuppressív gyógyszerekkel együtt végzett kombinált terápia esetén. Az adag beállításához a következő táblázat ajánlott:

1. táblázat:

| <i>Az előző adagot követő mélypont</i> | | <i>Adandó a megelőző adag százalékában</i> |
|--|-----------------------------------|--|
| <i>Fehérvérsejtek/mm³</i> | <i>Vérlemezkék/mm³</i> | |
| >4000 | >100 000 | 100% |
| 3000 – 3999 | 75 000 – 99 999 | 100% |
| 2000 – 2999 | 25 000 – 74 999 | 70% |
| <2000 | <25 000 | 50% |

Olyan esetekben, amikor a kezdeti adagot követő mélypont nem ugyanarra a fehérvérsejt- és vérlemezke-sorra esik a (pl. fehérvérsejtek száma legalább 4000 és vérlemezkék száma legfeljebb 25 000), akkor az előző adag legalacsonyabb százalékát adó értéket kell használni (pl. a vérlemezkék száma legfeljebb 25 000, akkor az előző adag max. 50%-át kell adni).

A karmusztin-kezelés alkalmazásának nincs időkorlátja. Abban az esetben, ha a tumor gyógyíthatatlan, vagy ha valamilyen súlyos vagy elviselhetetlen mellékhatás lép fel, akkor a karmusztinnal folytatott kezelést abba kell hagyni.

Kondicionáló kezelés HPCT előtt

A karmusztint intravénásan, 300 – 600 mg/m² adagban alkalmazzák a HPCT előtt, más kemoterápiás gyógyszerekkel együtt, malignus hematológiai betegségben szenvedő betegeknél.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A karmusztint 18 évesnél fiatalabbaknál (gyermekeknél és serdülőknél) nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Idősek

Idős embereknél az adag kiválasztásánál általában elővigyázatosnak kell lenni, rendszerint az adagolási tartomány alsó részével kell kezdeni, tekintettel a csökkent máj-, vese- és cardialis funkciók nagyobb gyakoriságára, valamint figyelembe kell venni az egyéb fennálló betegségeket, illetve az egyéb gyógyszerekkel történő egyidejű kezelést is. Mivel idősebb betegeknél gyakoribb a csökkent vesefunkció, körültekintően kell az adagot kiválasztani, folyamatosan monitorozni kell a glomeruláris filtrációs rátát, és az adagot ennek megfelelően kell csökkenteni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a Carmustine medac adagot csökkenteni kell, ha a glomeruláris filtrációs ráta csökkent.

Az alkalmazás módja

A Carmustine medac feloldást és továbbhígítást követően intravénás alkalmazásra való.

A pornak a mellékelt oldószerrel történő feloldásával oldatot kell készíteni további 27 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával. Az – ajánlásnak megfelelő – feloldás és a hígítás átlátszó, színtelentől a halvány sárgáig terjedő színű törzsoldatot eredményez, amit tovább kell hígítani 500 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval.

Azután a kapott, felhasználásra kész oldatos infúziót intravénás cseppinfúzióként azonnal be kell adni, egy-két órán keresztül, fénytől védve. Az infúzió alkalmazásának ideje nem lehet egy óránál rövidebb, különben égető érzés és fájdalom lép fel a beadás helyén. Az alkalmazás során a beadás helyét folyamatosan ellenőrizni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, más nitrozureákkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- Súlyos csontvelő-depresszió;
- Súlyos (végstádiumban levő) vesezavar;
- Gyermekek és serdülők;
- Szoptatás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pulmonalis infiltratumokkal és/vagy fibrosissal jellemzett pulmonalis toxicitás előfordulásáról számoltak be, legfeljebb 30%-os gyakorisággal. Ez a kezelést követő 3 éven belül jelentkezhet, és a dózissal összefüggőnek tűnik, 1200–1500 mg/m² nagyságú kumulatív dózisok a pulmonalis fibrosis megnövekedett valószínűségével járnak. A kockázati tényezők többek között a dohányzás, a légzőszervi betegségek megléte, a már korábban meglévő radiológiai eltérések, szekvenciális vagy egyidejű mellkasi besugárzás, valamint más tüdőkárosodást okozó szerek. Viszonyítási alapként szolgáló légzésfunkció-vizsgálatokat és mellkasröntgent kell végezni, valamint a kezelés során gyakori légzésfunkció-vizsgálatok szükségesek. Az előre jelzett forszírozott vitálkapacitás vagy szén-monoxid diffúziós kapacitás 70%-ánál kisebb kiindulási értékkel rendelkező betegek különösen veszélyeztetettek.

A pulmonalis toxicitás kockázatának növekedéséről számoltak be nőknél, a kondicionáló kezelés alkalmazásakor és HPCT esetében is. Mind ez ideig, az emelkedett kockázatot csak a kezelés esetében írták le, karmusztint nem tartalmazó (pl. egésztest-besugárzás [total body irradiation, TBI] vagy buszulfán ciklofoszfamid) és karmusztint is tartalmazó (BEAM protokoll: karmusztin, etopozid, citarabin és melfalán; vagy CBV protokoll: ciklofoszfamid, karmusztin, etopozid) kondicionáló kezelési protokollok esetében is.

A haemopoeticus őssejt-transzplanció előtti magas (különösen a 600 mg/m²) dózisu karmusztin-kezelés növeli a pulmonális toxicitás előfordulásának és súlyosbodásának kockázatát. Ezért, a pulmonális toxicitás egyéb kockázataival is rendelkező betegeknél a karmusztin alkalmazása előtt mérlegelni kell a kockázatokat.

A nagy dózisu karmusztin-kezelés esetében emelkedik a fertőzések, a szív-, máj-, emésztőrendszeri és vesetoxicitás, az idegrendszeri betegségek és az elektrolit-háztartási zavarok (hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypophosphataemia) előfordulásának és súlyosbodásának kockázata.

A mellékhatások kockázata nagyobb az olyan betegek esetében, akiknél társbetegségek állnak fenn vagy

betegségstátuszuk rosszabb. Ezt különösen az időseknél kell figyelembe venni.

A kezelést megelőzően, valamint a kezelés során a máj- és vesefunkciót is rendszeresen monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

Kezelés okozta mellékhatásként neutropeniás enterocolitis jelentkezhethet a kemoterápiás gyógyszeres kezelés során.

A karmusztin patkányoknál és egereknél rákkeltőnek bizonyult az ajánlott humán adagoknál kisebb adagok esetén, a testfelületek alapján számítva (lásd 5.3 pont).

A csontvelő-toxicitás a karmusztin általános és súlyos toxikus mellékhatása. Gyakran kell monitorozni a teljes vérképet, egy adag beadását követően legalább hat héten át. A keringő vérlemezkék, fehérvérsejtek vagy erythrocyták csökkent száma esetén – akár ezt megelőző kemoterápia miatt vagy más okból – az adagot be kell állítani, lásd 1. táblázat, 4.2 pont. A máj-, vese- és légzésfunkciót a kezelés alatt ellenőrizni és monitorozni kell (lásd 4.8 pont). A Carmustine medac adagokat nem szabad hathetenkénti gyakoriságnál sűrűbben alkalmazni. A karmusztin csontvelő toxicitása kumulatív, ezért az adagolás beállítását az előző adagok utáni vérkép mélyponti értékei alapján kell végezni (lásd 4.2 pont).

A karmusztin arteria carotisba történő közvetlen alkalmazása kísérletinek tekintett és okuláris toxicitással hozható összefüggésbe.

A készítmény 600 mg/m² dózisát 70 ttkg-os felnőtt esetén alkalmazva, a szervezetben 370 mg/kg etanol-expozíciót eredményez, amely körülbelül 61,7 mg/100 ml véralkoholszint-emelkedéshez vezethet. Összehasonlításképpen, felnőttek esetén egy pohár bor vagy 500 ml sör elfogyasztása után körülbelül 50 mg/100 ml-es véralkoholszint várható. A készítmény együttes alkalmazása propilénglikolt vagy etanolt tartalmazó egyéb gyógyszerekkel az etanol akkumulációjához vezethet és mellékhatásokat okozhat. Mivel ezt a gyógyszert rendszerint lassan, 6 óra alatt adják be, az alkohol hatása csökkenhet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Fenitoin és dexametazon

Kemoterápiás gyógyszerekkel együtt alkalmazva az epilepszia elleni gyógyszerek aktivitásának a csökkenése várható.

Cimetidin

A cimetidinnel együtt történő alkalmazás a karmusztin késleltetett, jelentős, gyanított, megnövekedett toxikus hatásához vezet (a karmusztin-anyagcsere gátlása következtében).

Digoxin

A digoxinnal együtt történő alkalmazás késleltetett, moderált, gyanított, csökkent digoxin hatásához vezet (a digoxin-felszívódás csökkenése következtében).

Mefalán

A mefalánnal együtt történő alkalmazás a pulmonalis toxicitás megnövekedett kockázatához vezet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A nőknek a teherbe esés elkerülése érdekében hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 6 hónapig azt követően.

A férfi betegeknek azt kell tanácsolni, hogy tegyenek megfelelő fogamzásgátlási intézkedéseket a karmusztinnal történő kezelés alatt és legalább 6 hónapig azt követően.

Terhesség

A karmusztin terhesség alatt nem alkalmazható. A terhesség alatti biztonságos alkalmazást még nem állapították meg, és ezért a toxicitás kockázatával szemben gondosan mérlegelni kell az előnyöket. A

humán adaggal egyenértékű adagok alkalmazása mellett a karmusztin patkányok és nyulak esetén embriotoxikus és patkányoknál teratogén (lásd 5.3 pont). Ha a készítményt terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a Carmustine medac-kal folytatott kezelés ideje alatt esik teherbe, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a karmusztin/a karmusztinmetabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Carmustine medac alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt és az azt követő maximum hét napon át (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A karmusztin károsan befolyásolhatja a férfi termékenységet. A karmusztinnal történő kezelést megelőzően a férfi betegeket tájékoztatni kell a terméketlenség kockázatáról, és azt kell javasolni, hogy vegyen igénybe termékenységi/családtervezési tanácsadást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Carmustine medac nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban figyelembe kell venni azt a lehetőséget, hogy az e gyógyszerben levő alkohol ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A táblázat azokat a mellékhatásokat tartalmazza, amelyek az e gyógyszerrel történt kezelés során előfordultak, de nem feltétlenül voltak okozati összefüggésben a gyógyszerrel. Mivel a klinikai vizsgálatok lefolytatása nagyon speciális körülmények között történt, a megfigyelt mellékhatások aránya lehet, hogy nem tükrözi a klinikai gyakorlatban megfigyelt arányokat. A mellékhatások általában akkor vannak feltüntetve, ha azokról a betegek több mint 1%-ánál beszámoltak a készítmény monográfiában vagy a döntő fontosságú vizsgálatokban, és/vagy amelyeket klinikailag fontosnak találtak. Placebokontrollos vizsgálatok elérhetősége esetén a mellékhatások akkor szerepelnek, ha azok előfordulási gyakorisága legalább 5%-kal magasabb a terápiás csoportban.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A karmusztin mellékhatásai a MedDRA szervrendszer és gyakoriság alapján, csökkenő súlyosság szerinti sorrendben vannak feltüntetve az alábbi táblázatban: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($\geq 1/100\ 000 - < 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| MedDRA szervrendszer osztály | Gyakoriság | Mellékhatások |
|---|-------------------|---|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nem ismert | Opportunista fertőzések (halálos kimenetelűek is) |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) | Gyakori | Akut leukaemia, csontvelő dysplasia – hosszú ideig történő alkalmazást követően |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | | |
| | Nagyon gyakori | Myelosuppressio |

| | | |
|---|----------------|--|
| | Gyakori | Anaemia |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Ataxia, szédülés, fejfájás |
| | Gyakori | Encephalopathia (magas dózisú terápia és dóziskorlátozó) |
| | Nem ismert | Izomfájdalom, status epilepticus, epilepsziás roham, tónusos-clonusos roham |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | Nagyon gyakori | Ocularis toxicitás, kötőhártya átmeneti kivörösödése és homályos látás a retinavérzések következtében |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | Nagyon gyakori | Hypotonia az oldószer alkoholtartalma miatt (magas dózisú terápia) |
| | Nem ismert | Tachycardia |
| Érbetegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Phlebitis |
| | Ritka | Venocclusiv kórkép (magas dózisú terápia) |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Pulmonalis toxicitás, interstitialis fibrosis (meghosszabbított kezelésnél és kumulatív adagoknál)* Pneumonitis |
| | Ritka | Interstitialis fibrosis (kisebb dózisoknál) |

| | | |
|--|----------------|--|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Emetogén potenciál Émelygés és hányás – súlyos |
| | Gyakori | Anorexia, székrekedés, diarrhoea, stomatitis |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | Gyakori | Hepatotoxicitás, reverzibilis, a beadás után akár 60 napig késleltetett (magas dóziszú kezelés és dóziskorlátozás), tünetei: - bilirubin, reverzibilis növekedés - alkalikus foszfatáz, reverzibilis növekedés - SGOT, reverzibilis növekedés |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Nagyon gyakori | Dermatitis helyi alkalmazásnál, ami az elegyített készítmény koncentrációjának a csökkentésével javítható, hyperpigmentáció, átmeneti, bőrrel történő véletlen érintkezés |
| | Gyakori | Alopecia, kivörösödés (az oldószer alkoholtartalma következtében; az 1–2 óránál rövidebb beadási idővel nő), helyi reakció az injekció beadási helyén |
| | Nem ismert | Extravasatio veszély: hólyaghúzó szer |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | Ritka | Vesetoxicitás |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek | Ritka | Gynecomastia |
| | Nem ismert | Terméketlenség, teratogenesis |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | Nem ismert | Elektrolit-háztartási zavarok (hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypophosphataemia) |

*A pulmonális toxicitás kockázatának emelkedéséről számoltak be nőknél, a kondicionáló kezelés alkalmazásakor és HPCT esetében is. Mind ez ideig, az emelkedett kockázatot csak a kezelés esetében írták le, karmusztint nem tartalmazó (pl. egésztest-besugárzás [total body irradiation, TBI] vagy buszulfán ciklofoszfamid) és karmusztint is tartalmazó (BEAM protokoll: karmusztin, etopozid, citarabin és melfalán vagy CBV protokoll: ciklofoszfamid, karmusztin, etopozid) kondicionáló kezelési protokollok esetében is.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Myelosuppressio

A myelosuppressio nagyon gyakori. A beadás után 7–14 nappal kezdődik, a beadástól számított 42–56 napos gyógyulással. A myelosuppressio dózis- és kumulatív dóziszfüggő és gyakran kétfázisos.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Pulmonalis fibrosis (halálos kimenetellel), pulmonalis infiltratum

Pulmonalis toxicitást figyeltek meg a betegek legfeljebb 30%-ánál. Olyan esetekben, ahol a pulmonalis toxicitás korán kezdődött (a kezeléstől számított 3 éven belül), pulmonalis infiltratum és/vagy pulmonalis fibrosis fordult elő, néhányuk halálos kimenetelű volt. A betegek életkora 22 hónap és 72 év között volt. A kockázati tényezők többek között a dohányzás, légzőszervi betegségek, már korábban meglévő radiológiai eltérések, szekvenciális vagy együtt előforduló mellkasi besugárzás, valamint más tüdőkárosodást okozó szerek. A mellékhatások előfordulása valószínűleg a dózis mértékével összefüggő, 1200–1500 mg/m² mértékű kumulatív dózisok a pulmonalis fibrosis megnövekedett valószínűségével kapcsolhatók össze. A kezelés során rendszeresen légzésfunkció vizsgálatokat (FVC, DLCO) kell végezni. Az előre jelzett erőltetett vitálkapacitás vagy szén-monoxid diffúziós kapacitás 70%-ánál kisebb alapértékkel rendelkező betegek különösen kockázatnak vannak kitéve.

Olyan betegek esetében, akik gyermek- vagy serdülő korukban karmusztint kaptak, nagyon késői megjelenésű (a kezelést követően akár 17 év elteltével) pulmonalis fibrosisról számoltak be.

17 olyan beteg hosszú távú követése, akik gyermekkorukban túléltek az agytmort, azt mutatta, hogy közülük 8 belehalt a pulmonalis fibrosisba. E 8 halálesetből kettő a kezelés első 3 évében, míg hat a kezelést követő 8–13 évben következett be. Azoknak a betegeknek a medián életkora, akik a kezelés során haltak meg 2,5 év (1–12 év) volt, míg a hosszú távú túlélőké 10 év (5–16 év) volt. Az összes, a kezelés idején 5 évnél fiatalabb beteg pulmonalis fibrosisban halt meg; sem a karmusztin, sem további vinkrisztin dózis, sem pedig a gerinc besugárzás nem volt semmilyen hatással a halálos kimenetelre. Az összes megmaradt, a követéshez rendelkezésre álló túlélőnél pulmonalis fibrosist diagnosztizáltak. A karmusztint 18 évesnél fiatalabbaknál (gyermekeknél és serdülőknél) nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont).

A pulmonalis toxicitás pneumonitis és interstitialis tüdőbetegség formájában megmutatkozik a forgalomba hozatalt követő fázisban is. A pneumonitis legalább 450 mg/m² dózisoknál, míg az interstitialis tüdőbetegség meghosszabbított kezelésnél és legalább 1400 mg/m² kumulatív dózisoknál tapasztalható.

Emetogén potenciál

Az emetogén potenciál a legalább 250 mg/m² dózisoknál magas, valamint magas és moderált közötti a legfeljebb 250 mg/m² dózisoknál. Az émelygés és hányás súlyos, a beadástól számított 2–4 órán belül kezdődik és 4–6 órán át tart.

Vesetoxicitás

A vesetoxicitás ritka, de a legfeljebb 1000 mg/m² kumulatív dózisoknál előfordul.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül [V. függelék](#)

4.9 Túladagolás

Az intoxikáció fő tünete a myelosuppressio. Továbbá a következő súlyos mellékhatások jelentkezhetnek: májnecrosis, interstitialis pneumonitis, encephalomyelitis. Speciális ellenszer nem áll rendelkezésre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, alkilező szerek, nitrozoureák, ATC-kód: L01AD01

Hatásmechanizmus

A karmusztin egy sejtciklus fázis nem specifikus, nitrozourea típusú daganatellenes szer, amely a tumor citotoxicitását összetett mechanizmus révén fejti ki. Mint alkilező szer, képes alkilezni a nucleoproteineken levő reakcióképes helyeket, így beavatkozik a DNS és RNS szintézisbe, valamint a DNS kijavításba. Képes a DNS spirálok között keresztkötések képzésére, amelyek megakadályozzák a DNS replikációját és transzkripcióját. Továbbá a karmusztinról ismeretes, hogy karbamilálja a fehérjéken a lizin maradékokat, amivel az enzimeket – beleértve a glutation reduktázt is – irreverzibilisen inaktíválja. A karmusztin karbamiláló reakcióképességét általában kevésbé tartják jelentősnek, mint az alkilező reakcióképességét a tumorokra kifejtett hatásában, de a karbamilálás gátolhatja a DNS kijavítását.

Farmakodinámiás hatások

A karmusztin antineoplasztikus és toxikus hatása metabolitjai miatt jelentkezhet. A karmusztin és a vonatkozó nitrozoureaák vizes oldatokban instabilak és spontán lebomlanak reakcióképes köztitermékekké, amelyek alkilezésre és karbamilálásra képesek. Úgy vélik, hogy a karmusztin daganatellenes hatása az alkilező köztitermékeknek tulajdonítható. A karbamiláló köztitermékek – mint a nitrozoureaák biológiai hatásainak közvetítői – szerepéről azonban megoszlanak a vélemények. Egyrészt arról számoltak be, hogy a karbamiláló hatás hozzájárul az anyagygyszerük citotoxikus tulajdonságaihoz azáltal, hogy a DNS-kijavító enzimeket gátolják. Másrészt az a gondolat merült fel, hogy a karbamiláló szerek közvetíthetik a karmusztin néhány toxikus hatását.

Liofil természete miatt a karmusztin könnyen átjut a vér-agy gáton.

Gyermekek és serdülők

A pulmonalis toxicitás magas kockázata miatt a Carmustine medac-ot nem szabad gyermekeknél és serdülőknél alkalmazni.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Az intravénásan beadott karmusztin gyorsan lebomlik úgy, hogy nem marad változatlanul kimutatható vegyület 15 perc elteltét követően. Jó lipid oldhatósága és a fiziológiai pH értéknél az ionizáció hiánya miatt a karmusztin nagyon jól átjut a vér-agy gáton. A cerebrospinalis folyadékban a radioaktivitás szintek legalább 50%-kal magasabbak, mint az egyidejűleg a plazmában mértek. A karmusztin kinetikája humán alkalmazásnál egy kétfázisos modellel jellemezhető. 1 órás intravénás infúziót követően a karmusztin plazmaszintje kétfázisos módon lecsökken. Az α felezési idő 14 perc, a β felezési idő 18–69 perc.

Biotranszformáció

Feltételezik, hogy a karmusztin metabolitjai okozzák az antineoplasztikus és toxikus hatását.

Elimináció

Egy teljes dózis körülbelül 60–70%-a a vizeletben 96 órán belül választódik ki, és körülbelül 10%-a légzési CO₂-ként távozik. A maradék sorsa nem meghatározott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A humán adaggal egyenértékű adagok alkalmazása mellett a karmusztin patkányok esetén embriotoxikus és teratogén, nyulak esetén embriotoxikus volt. A karmusztin patkányok esetén a humán adagnál magasabb dózis mellett hatást gyakorolt a hím egyedek termékenységre. A karmusztin klinikailag releváns dózisszinteknél patkányokban és egerekben rákkeltő volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Nincsenek segédanyagok.

Oldószer

Etanol, vízmentes.

6.2 Inkompatibilitások

Az intravénás oldat poli(vinilklorid) tartályokban instabil. A karmusztin oldatos infúzióval érintkezésbe kerülő összes műanyag (pl. Infúziós készlet) PVC-mentes polietilén műanyag legyen, egyébként üvegárukat kell használni.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Feloldás és hígítás után

Az oldatot a készítmény feloldását és hígítását követő 3 órán belül be kell adni. Az oldatot fénytől védeni kell a beadás befejezéséig.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2°C – 8°C) tárolandó és szállítandó.

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás és továbbhígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por

Barna, I. Típusú hidrolitikus üveg injekciós üveg (50 ml), 20 mm-es világosszürke brómbutilgumi dugóval és sötétvörös alumínium lepattintható lappal lezárva.

Oldószer

Átlátszó, I. Típusú üveg ampulla (5 ml).

Egy csomag tartalma egy injekciós üveg 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz való porral és egy ampulla 3 ml oldószerrel.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A karmusztin koncentrátum oldatos infúzióhoz való por nem tartalmaz tartósítószeret és szándékosan nem többadagos injekciós üveg. A feloldást és a továbbhígítást aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

A liofilizált készítmény nem tartalmaz semmilyen tartósítószeret, és csak egyszeri felhasználásra alkalmas. A liofilizátum megjelenhet finom porként, azonban a kezelése okozhat a por alakú liofilizátumnál nehezebb, darabosabb jellegű a liofilizált pogácsa mechanikai instabilitása miatt.

Vékony olajréteg jelenléte a gyógyszer megolvadásának a jele lehet. Az ilyen készítmények nem alkalmazhatók, a 30°C feletti hőmérséklet-kilengések kockázata miatt. Az ilyen gyógyszer a továbbiakban már nem alkalmazható. Ha Ön nem biztos abban, hogy a készítmény hűtése megfelelő, akkor azonnal ellenőrizzen minden egyes injekciós üveget a dobozban. Az ellenőrzéshez tartsa az injekciós üveget erős fény felé.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz való por feloldása és hígítása

Oldja fel az injekciós üvegben levő karmusztint (100 mg por) a mellékelt, elsődleges csomagolásban (barna injekciós üveg) levő 3 ml steril, lehűtött etanol oldószerben. A karmusztint az etanolban teljesen fel kell oldani a steril injekcióhoz való víz hozzáadását megelőzően.

Azután aseptikus módon adjon 27 ml steril injekcióhoz való vizet az alkoholos oldathoz. A 30 ml törzsoldatot alaposan össze kell keverni. Az ajánlásnak megfelelően történt feloldás átlátszó, színtelen és világossárga közötti színű törzsoldatot eredményez.

A 30 ml törzsoldatot azonnal fel kell hígítani úgy, hogy azt vagy 500 ml 50 mg/ml (5%)-os glükóz- vagy 500 ml 9 mg/ml (0,9%-os) NaCl oldatos injekcióhoz adjuk üvegtartályban. Alkalmazás előtt az 530 ml hígított (azaz felhasználásra kész) oldatot legalább 10 másodpercig keverni kell. A felhasználásra kész oldatot 1–2 órán át kell alkalmazni és az alkalmazást a készítmény feloldását követő 3 órán belül be kell fejezni.

Az infúzió alkalmazását PVC-mentes PE infúziós készlettel kell végezni.

A gyógyszer alkalmazása során használt tartály megfelelő üvegáru legyen. Továbbá a felhasználásra kész oldatot fénytől védeni kell (pl. A felhasználásra kész oldat tartálya köré tekert alumíniumfóliával) és leginkább 20–22°C alatti hőmérsékleten kell tartani, mivel a karmusztin magasabb hőmérsékleteken gyorsabban bomlik.

A Carmustine medac infúzió egy óránál rövidebb idő alatti alkalmazása erős fájdalmat és égető érzést okozhat a beadás helyén (lásd 4.2 pont).

A daganatellenes szerek biztonságos kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó iránymutatást be kell tartani.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100
E-mail: contact@medac.de

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1278/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. július 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. május 05.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. Cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Carmustine medac 100 mg por és oldószer koncentrátum oldatos infúzióhoz
karmusztin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy porral töltött injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz 100 mg karmusztint tartalmaz.
Feloldást és hígítást követően egy ml oldat 3,3 mg karmusztint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Etanol. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg, 100 mg por
1 ampulla, 3 ml oldószer

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Intravénás használat feloldás és hígítás után.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus. Óvatosan kezelendő! Kerülje, hogy a koncentrátum oldatos infúzióhoz a bőrrel érintkezzen.
Születési rendellenességeket okozhat.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Feloldás/hígítás után: A feloldott gyógyszer lejáratí idejét a betegájékoztató tartalmazza.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

A fénytől való megóvás védelem érdekében a gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A daganatellenes szerek biztonságos ártalmatlanítására vonatkozó iránymutatást be kell tartani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1278/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Carmustine medac 100 mg por koncentrátum oldatos infúzióhoz

karmusztin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy porral töltött injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz 100 mg karmusztint tartalmaz. Feloldást és hígítást követően egy ml oldat 3,3 mg karmusztint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por koncentrátum oldatos infúzióhoz

100 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás használat feloldás és hígítás után.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus. Óvatosan kezelendő! Kerülje, hogy a koncentrátum oldatos infúzióhoz a bőrrel érintkezzen. Születési rendellenességeket okozhat.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A daganatellenes szerek biztonságos ártalmatlanítására vonatkozó iránymutatást be kell tartani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1278/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

OLDÓSZERT TARTALMAZÓ AMPULLA

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer a Carmustine medac-hoz
etanol, vízmentes
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Csak feloldási célra

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Carmustine medac 100 mg por és oldószer koncentrátum oldatos infúzióhoz karmusztin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Carmustine medac és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Carmustine medac alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Carmustine medac-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Carmustine medac-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Carmustine medac és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Carmustine medac egy olyan gyógyszer, amely karmusztint tartalmaz. A karmusztin a daganatellenes gyógyszerek egyik, nitrozoureákként ismert csoportjába tartozik, amely úgy hat, hogy lelassítja a ráksejtek növekedését.

A karmusztin önmagában vagy egyéb daganatellenes szerekkel és/vagy terápiákkal (sugárkezelés, műtét) kombinációban az alábbi rosszindulatú daganatok esetében javallott, felnőttek számára:

- Agytumorkok (glioblasztóma, agytörzsi glióma, medulloblasztóma, asztrocitóma és ependymoma), agyi áttétek;
- Másodlagos terápia non-Hodgkin-lymphoma és Hodgkin-kór esetében.
- A gyomor-bél rendszer vagy az emésztőrendszer daganatai.
- Rosszindulatú melanóma (bőrrák).
- Kondicionáló kezelésként saját vérképzőszervi őssejt-átültetést (autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációt) megelőzően, rosszindulatú vérképzőszervi betegségekben (Hodgkin-kór / non-Hodgkin-limfóma).

2. Tudnivalók a Carmustine medac alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Carmustine medac-ot:

- ha allergiás a karmusztinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha a csontvelőben történő vesejtképződés gátolt, és ezért az Ön vérlemezkéinek, fehérvérsejtjeinek (leukocitáinak) vagy vörösvértestjeinek (eritrocitáinak) száma lecsökken kemoterápia vagy egyéb okok következtében;
- ha Ön súlyosabb fokú veseműködési zavarban szenved;
- gyermekeknél és serdülőknél;
- ha Ön szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Carmustine medac alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

E gyógyszer fő mellékhatása a késői csontvelőgátlás, amely a vérben lezajló változások következtében megmutatkozhat fáradtságban, bőrből vagy nyálkahártyából eredő vérzésben, valamint fertőzésbe és lázban. Ezért kezelőorvosa hetente ellenőrzi a vérképét az adag beadását követő legalább hat héten át. Az ajánlott adagolás mellett a Carmustine medac-kezeléseket nem szabad hat hetenkénti gyakoriságnál sűrűbben alkalmazni. Az adagolás helyes megállapítását a vérkép igazolja vissza.

Kezelés előtt, valamint a kezelés alatt rendszeresen ellenőrzik és megfigyelik az Ön máj-, légzés- és vesefunkcióját.

Mivel a Carmustine medac alkalmazása tüdőkárosodáshoz vezethet, a kezelés megkezdését megelőzően el kell végezni a mellkas röntgenvizsgálatát és légzésfunkció-vizsgálatot kell végezni (lásd még a „Lehetséges mellékhatások” című pontot).

Nagy dózisu (legfeljebb 600 mg/m²) Carmustine medac-kezelést csak a kezelést követő összejt-transzplantációval együtt végeznek. Az ilyen nagy dózis növelheti a tüdőt, a vesét, a májat, a szívet és az emésztőrendszert károsít hatást, valamint a fertőzések és az ionháztartás zavarának (a vér alacsony kálium-, magnézium-, foszfátszintje) gyakoriságát vagy súlyosságát.

A kemoterápiás gyógyszeres kezelés során, kezelés okozta mellékhatásként hasi fájdalom (neutropeniás enterokolitisz) jelentkezhet.

Kezelőorvosa beszélni fog Önnel a tüdőkárosodás lehetőségéről, valamint az allergiás reakciókról és ezek tüneteiről. Ha ilyen tünetek jelennek meg, akkor azonnal forduljon kezelőorvosához (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők

A Carmustine medac-ot 18 évesnél fiatalabbknál (gyermekeknél, serdülőknél) nem szabad alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a Carmustine medac

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket, mint például:

- fenitoin, epilepsiára alkalmazzák;
- dexametazon, gyulladásgátlóként és immunszuppresszív szerként alkalmazzák;
- cimetidin, gyomorproblémák, például emésztési zavarok kezelésére alkalmazzák;
- digoxin, szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák;
- melfalán, egy daganatellenes gyógyszer.

A Carmustine medac egyidejű alkalmazása alkohollal

Az alkohol mennyisége ebben a gyógyszerben megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és termékenység

A Carmustine medac-ot nem szabad terhesség alatt alkalmazni, mivel az ártalmas lehet a magzatra. Ezért ezt a gyógyszert normál körülmények között terhes nőknél nem szabad alkalmazni. Terhesség alatt történő használata esetén a betegnek tudnia kell a magzattal szemben fennálló lehetséges kockázatról. Fogamzóképes nők részére ajánlott hatékony fogamzásgátló szerek alkalmazása a terhesség elkerülése érdekében, miközben ezzel a gyógyszerrel kezelik, és legalább 6 hónapig azt követően.

A férfi betegeknek azt kell tanácsolni, hogy tegyenek megfelelő fogamzásgátlási intézkedéseket a Carmustine medac-kal történő kezelés alatt, és azt követően legalább 6 hónapig annak érdekében, hogy

elkerüljék partnerük teherbe ejtését.

Szoptatás

Nem szoptathat addig, amíg ezt a gyógyszert szedi, illetve a kezelést követő 7 napon keresztül. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre A Carmustine medac nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mielőtt vezetne vagy szerszámokkal, gépekkel dolgozna, kérje ki kezelőorvosa véleményét, mivel az ebben a gyógyszerben levő alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Carmustine medac etanolt (alkohol) tartalmaz

Ez a készítmény 2,4 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz injekciós üvegenként, amely a maximális dózis esetében egyenértékű 25,92 g (10 m/V%) alkohollal. A készítmény maximális (70 kg testtömegű beteg esetében 600 mg/m²) adagjában található alkoholmennyiség 648 ml sörnek vagy 259 ml bornak felel meg.

A készítményben lévő alkohol mennyisége befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel hatással van a döntési képességre és a reakcióidőre.

Amennyiben Ön epilepsziás vagy májproblémái vannak, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

A készítményben lévő alkohol mennyisége befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha más gyógyszereket is szed.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

Ha Ön alkoholfüggőségben szenved, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a Carmustine medac-ot?

A Carmustine medac-ot mindig a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas egészségügyi szakember adja Önnek.

Felnőttek

Az adagolás az Ön egészségi állapotának, testméretének és a kezelésre adott reakciójának megfelelően történik. Rendszerint legalább 6 hetente alkalmazzák. A Carmustine medac ajánlott adagja önmagában alkalmazott szerként korábban még nem kezelt betegek esetén 150–200 mg/m² intravénásan, minden hatodik hétben. Ez adható egy adagban vagy megosztva, 75–100 mg/m²-es napi infúziókként például két, egymást követő napon. Az adagolás attól is függ, hogy a Carmustine medac alkalmazása más daganatellenes gyógyszerekkel együtt történik-e.

Az adagok beállítása annak megfelelően történik, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre.

A Carmustine medac ajánlott adagja vérképzőszervi őssejt-átültetés (autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció) előtt, más kemoterápiás gyógyszerekkel együtt alkalmazva 300-600 mg/m² intravénásan.

Vérképét gyakran ellenőrzik a csontvelőtoxicitás elkerülése érdekében, és szükség esetén az adagot módosítják.

Alkalmazási mód

A feloldást és a hígítást követően a Carmustine medac alkalmazása infúzióval egy vénába

(intravénásan) történik egy-két órán át, fénytől védve. A beadás helyén fellépő égető érzés és fájdalom elkerülése érdekében az infúzió alkalmazásának ideje nem lehet egy óránál rövidebb. Az alkalmazás során a beadás helyét folyamatosan ellenőrizni kell.

A kezelés időtartamát a kezelőorvos határozza meg, és az betegenként változhat.

Ha az előírtnál több Carmustine medac-ot alkalmazott

Mivel ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja Önnek, nem valószínű, hogy Ön nem a megfelelő adagot kapja. Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha bármilyen kétsége merülne fel az Ön által kapott gyógyszer mennyiségével kapcsolatban.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a következő tünetek valamelyikét észleli:

Bármilyen hirtelen kialakuló sípoló légzést, nehézlégzést, szemhéj-, arc-, ajakduzzadást, kiütéseket vagy viszketést (különösen, ha azok az egész testet érintik) észlel, vagy azt érzi, hogy mindjárt elájul. Ezek súlyos allergiás reakciók jelei lehetnek.

A Carmustine medac a következő mellékhatásokat okozhatja:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- késői megjelenésű csontvelőgátlás (vérsejtszámcsökkenés a csontvelőben), ami a fehérvérsejtek számának csökkenése esetén növelheti a fertőzésveszélyt;
- ataxia (az izommozgások akaratlagos koordinációjának a hiánya);
- szédülés;
- fejfájás;
- átmeneti szemkivörösödés és homályos látás a retinavérzés következtében;
- alacsony vérnyomás (vérnyomáscsökkenés);
- visszérgyulladás (a vénák gyulladása), mely fájdalommal, duzzanattal, bőrpírral és érzékenységgel jár;
- légzési rendellenességek (tüdővel kapcsolatos rendellenességek) légzési problémákkal.
Ez a gyógyszer súlyos (esetleg halálos kimenetelű) tüdőkárosodást okozhat. A tüdőkárosodás jelentkezhet évekkel a kezelés után. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő tünetek valamelyikét érzi: légszomj, tartós köhögés, mellkasi fájdalom, tartós gyengeség/fáradtság;
- súlyos hányinger és hányás;
- bőrre kerülve bőrgyulladás (dermatitisz);
- a bőrrel való véletlen érintkezés átmeneti hiperpigmentációt (a bőr vagy a köröm egy területének elsötétedése) okozhat.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- akut leukémia és csontvelő diszplázia (a csontvelő kóros képződése). A tünetek közé tartozhat a fogínyvérzés, csontfájdalom, láz, gyakori fertőzések, gyakori vagy súlyos orrvérzés, a nyaki és nyak környéki, hónalji, hasüregi vagy lágyéki nyirokcsomók duzzanata, sápadt bőr, nehézlégzés, gyengeség, fáradtság, általános energiahány;
- vérszegénység (a vörös vértestek számának csökkenése a vérben);
- encefalopátia (agyi rendellenesség). A tünetek közé tartozhat az egy területre lokalizált izomgyengeség, gyenge döntési képesség vagy koncentrációzavar, önkéntelen izomrángás, remegés, beszéd vagy nyelési nehézségek, görcsrohamok;

- étvágytalanság;
- székrekedés;
- hasmenés;
- a száj és az ajak gyulladása;
- visszafordítható májtoxicitás magas dózisú terápiánál. Ez a májenzimek és a bilirubin koncentrációjának megemelkedését okozza (vérképben);
- kopaszság (hajhullás);
- bőr kivörösödése;
- reakciók az injekció beadásának a helyén.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- venookkluzív betegség (a vénák progresszív elzáródása) amikor a májban lévő apró (mikroszkopikus) vénák elzáródnak. A tünetek közé tartozhatnak a következők: hasúri folyadékgyülem, lépnagyobbodás, súlyos nyelőcsővérzés, a bőr és a szemfehérje besárgulása;
- intersticiális fibrózis által okozott légzési problémák (kisebb dózisoknál);
- veseproblémák;
- gynecomastia (mellnövekedés férfiaknál).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- izomfájdalom;
- görcsrohamok (görcsök), beleértve az epilepsziás státuszt;
- szivárgás okozta szövetkárosodás a befecskendezési területen;
- fertőzés bármilyen jele;
- terméketlenség;
- a karmusztin igazoltan káros hatással van a magzati fejlődésre.
- Kóros elektrolitszintek és az ionháztartás zavara (a vér alacsony kálium-, magnézium-, foszfátszintje)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Carmustine medac-ot tárolni?

Ezt a gyógyszert az Ön kezelőorvosa vagy a gondozást végző egészségügyi szakember tárolja.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2°C – 8°C) tárolandó és szállítandó.

A fénytől való megóvás védelme érdekében a gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tárolandó.

Feloldás és hígítás után

Feloldást követően a Carmustine medac 3 órán át stabil, ha üvegtartályban, fénytől védve tárolják.

Az oldatot a készítmény feloldását és hígítását követő 3 órán belül be kell adni. Továbbá az oldatot fénytől védeni kell az alkalmazás befejezéséig.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg

gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Carmustine medac?

- A készítmény hatóanyaga a karmusztin.
Egy porral töltött injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz 100 mg karmusztint tartalmaz.
Feloldást és hígítást követően egy milliliter oldat 3,3 mg karmusztint tartalmaz.
- Segédanyagok:
- Por: Nincsenek segédanyagok.
- Oldószer: Etanol, vízmentes.

Milyen a Carmustine medac külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Carmustine medac por koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Por: fehértől vagy a majdnem fehérig terjedő színű por, barna injekciós üvegben.

Oldószer: átlátszó, színtelen folyadék átlátszó üvegampullában.

Egy csomag Carmustine medac tartalma egy injekciós üveg 100 mg porral és egy üveg ampulla 3 ml oldószerrel.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

E-mail: contact@medac.de

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ez a tájékoztató a gyógyszer előkészítésének és/vagy kezelésének, összeférhetetlenségeinek, adagolásának, valamint a túladagolási, illetve a monitoring intézkedéseknek, továbbá az aktuális alkalmazási előíráson alapuló laboratóriumi vizsgálatoknak a rövid leírása.

A Carmustine medac por koncentrátum oldatos infúzióhoz nem tartalmaz tartósítószeret és szándékosan nem több dózishoz szolgáló injekciós üveg. A feloldást és a továbbhígítást aseptikus körülmények között kell elvégezni.

Az ajánlott tárolási körülményeket betartva, fel nem bontott injekciós üveg esetén bármilyen lebomlás elkerülhető a csomagoláson feltüntetett lejárési idő elteltéig.

A liofilizált készítmény nem tartalmaz semmilyen tartósítószeret és csak egyszeri felhasználásra alkalmas. A liofilizátum megjelenhet finom porként, azonban a kezelése okozhat a por alakú liofilizátumnál nehezebb, darabosabb jellegű a liofilizált pogácsa mechanikai instabilitása miatt.

Vékony olajréteg jelenléte a gyógyszer megolvadásának a jele lehet. Az ilyen készítmények alkalmazás céljára nem fogadhatók el a 30°C feletti hőmérséklet-ingadozások kockázata miatt. Az ilyen gyógyszer a továbbiakban már nem használható. Ha Ön nem biztos abban, hogy a készítmény hűtése megfelelő, akkor azonnal ellenőrizzen minden egyes injekciós üveget a dobozban. Az ellenőrzéshez tartsa az injekciós üveget erős fény felé.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz való por feloldása és hígítása

Oldja fel a 100 mg karmusztin koncentrátum oldatos infúzióhoz való porta mellékelt, elsődleges csomagolásban (barna injekciós üveg) levő 3 ml steril, lehűtött etanol oldószerben. A steril injekcióhoz való víz hozzáadását megelőzően a karmusztint az etanolban teljesen fel kell oldani. Azután aseptikus módon adjon 27 ml steril injekcióhoz való vizet az alkoholos oldathoz. A 30 ml törzsoldatot alaposan össze kell keverni. Az ajánlásnak megfelelően történt feloldás átlátszó, színtelen és világossárga közötti színű törzsoldatot eredményez.

A 30 ml törzsoldatot azonnal fel kell hígítani úgy, hogy azt vagy 500 ml 50 mg/ml (5%)-os glükóz oldatos injekcióhoz vagy 500 ml 9 mg/ml (0,9%-os) NaCl oldatos injekcióhoz adjuk üvegtartályban. Alkalmazás előtt az 530 ml hígított oldatot (azaz a felhasználásra kész oldatot) legalább 10 másodpercig keverni kell.

A felhasználásra kész oldatos infúzió pH-ja és ozmolaritása

pH 4,0–5,0 és 385–397 mOsm/l (ha 50 mg/ml [5%-os] glükóz oldatos injekcióval van hígítva) és pH 4,0–6,8 és 370–378 mOsm/l (ha 9 mg/ml [0,9%-os] nátrium-klorid oldatos injekcióval van hígítva).

Az alkalmazás módja

A feloldott és hígított (azaz a felhasználásra kész) oldatot infúzió formájában intravénásan kell beadni egy-két órán át és az alkalmazást a gyógyszer feloldását/hígítását követő 3 órán belül be kell fejezni. Az infúzió alkalmazását PVC-mentes PE infúziós készlettel kell végezni.

A gyógyszer alkalmazása során használt tartály alkalmas üvegáru legyen. Továbbá a felhasználásra kész oldatot fénytől védeni kell (pl. a felhasználásra kész oldat tartálya köré tekert alumíniumfóliával) és leginkább 20–22°C alatti hőmérsékleten kell tartani, mivel a karmusztin magasabb hőmérsékleteken gyorsabban bomlik.

Az infúzió alkalmazását PVC-mentes PE infúziós készlettel kell végezni.

A Carmustine medac infúzió rövidebb idő alatt történő alkalmazása erős fájdalmat és égető érzést okozhat a beadás helyén. Az alkalmazás során a beadás helyét folyamatosan ellenőrizni kell.

A daganatellenes szerek biztonságos kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó iránymutatást be kell tartani.

Gyógyszeradagolás és laboratóriumi vizsgálatok

Kezdő adag

A Carmustine medac ajánlott adagja egyedül alkalmazott szerként korábban még nem kezelt betegek esetén 150–200 mg/m² intravénásan, minden hatodik hétben. Ez adható egy adagban vagy megosztva, 75–100 mg/m² -es napi infúziókként például két egymást követő napon.

Amikor a Carmustine medac alkalmazása más myelosuppressív gyógyszerekkel együtt vagy olyan betegeknél történik, akiknél a csontvelőrezerv kimerült, az adagokat a beteg hematológiai profilja szerint kell beállítani az alábbiak szerint.

Monitorozás és későbbi adagok

Nem szabad ismételt Carmustine medac kezelést adni addig, ameddig a keringő sejtes elemek száma vissza nem áll egyelfogadható szintre (vérlemezkék 100 000/mm³ felett, fehérvérsejtek 4000/mm³ felett), ez rendszerint hat hét alatt történik meg. A vérképet gyakran kell ellenőrizni és a késleltetett hematológiai toxicitás miatt ismételt kezelést nem szabad hat hét eltelte előtt végezni.

A kezdeti adagot követő adagokat a beteg megelőző adagra adott hematológiai válaszreakciója szerint kell beállítani mind monoterápia, mind pedig más myelosuppressív gyógyszerekkel együtt végzett kombinált terápia esetén. Az adag beállításához a következő táblázat ajánlott:

| <i>Az előző adagot követő mélypont</i> | | <i>Adandó a megelőző adag százalékában</i> |
|--|-----------------------------------|--|
| <i>Fehérvérsejtek/mm³</i> | <i>Vérlemezkek/mm³</i> | |
| >4000 | >100 000 | 100% |
| 3 000 – 3 999 | 75 000 – 99 999 | 100% |
| 2000 – 2999 | 25 000 – 74 999 | 70% |
| <2000 | <25 000 | 50% |

Olyan esetekben, amikor a kezdeti adagot követő mélypont nem ugyanarra a fehérvérsejt- és vérlemezke sorra esik (pl. fehérvérsejtek száma legalább 4000 és vérlemezkek száma legfeljebb 25 000), akkor az előző adag legalacsonyabb százalékát adó értéket kell használni (pl. a vérlemezkek száma legfeljebb 25 000, akkor az előző adag max. 50%-át kell adni).

A karmusztin-kezelés alkalmazásának nincs időkorlátja. Abban az esetben, ha a tumor gyógyíthatatlan vagy ha valamilyen súlyos vagy elviselhetetlen mellékhatás lép fel, akkor a karmusztinnal folytatott kezelést abba kell hagyni.

Kondicionáló kezelés HPCT előtt

A karmusztint intravénásan, 300–600 mg/m² adagban alkalmazzák a HPCT előtt, más kemoterápiás gyógyszerekkel együtt, malignus hematológiai betegségben szenvedő betegeknél.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A karmusztint 18 évesnél fiatalabbaknál (gyermekeknél, serdülőknél) biztonsági okokból nem szabad alkalmazni.

Idősek

Idős embereknél az adag kiválasztásánál általában elővigyázatosnak kell lenni, rendszerint az adagolási tartomány alsó részével kell kezdeni, tekintettel a csökkent máj-, vese- és cardialis funkciók nagyobb gyakoriságára, valamint figyelembe véve más fennálló betegségeket, illetve az egyéb gyógyszerekkel történő egyidejű kezelést. Mivel idősebb betegeknél gyakoribb a csökkent vese-funkció, körültekintően kell az adagot kiválasztani és folyamatosan ellenőrizni kell a glomeruláris filtrációs rátát és az adagot ennek megfelelően kell csökkenteni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a Carmustine medac adagot csökkenteni kell, ha a glomeruláris filtrációs ráta csökkent.

Összeférhetőség/összeférhetetlenség a tartályokkal

Az intravénás oldat poli(vinilklorid) tartályokban instabil. A karmusztin oldatos infúzióval érintkezésbe kerülő összes műanyag (pl. infúziós készlet) PVC-mentes polietilén műanyag legyen, egyébként üvegárut kell használni.