

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carmustine medac 100 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten sisältää 100 mg karmustiinia.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi ml liuosta sisältää 3,3 mg karmustiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen liuotinampulli sisältää 3 ml vedetöntä etanolia (joka vastaa 2,37 grammaa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Kuiva-aine: valkoinen tai lähes valkoinen kuiva-aine.

Liuotin: väritön kirkas neste.

Käyttövalmiiden infuusioliuosten pH-arvo ja osmolaarisuus:

pH 4,0–5,0 ja 385–397 mOsm/l (jos laimennettu glukoosi-injektio-liuoksella 50 mg/ml [5 %]) ja

pH 4,0–6,8 ja 370–378 mOsm/l (jos laimennettu natriumkloridi-injektio-liuoksella 9 mg/ml [0,9 %]).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Karmustiini on tarkoitettu aikuisille yksin tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden ja/tai muiden hoitotoimenpiteiden (sädehoito, leikkaus) kanssa seuraavien pahanlaatuisten kasvainten hoitoon:

- aivokasvaimet (glioblastooma, aivorungon glioomat, medulloblastooma, astrozytooma ja ependymooma), aivometastaasit
- non-Hodgkinin lymfooman ja Hodgkinin taudin toissijainen hoito
- maha-suolikanavan kasvaimet,
- Pahanlaatuinen melanooma yhdessä muiden syövän hoidon lääkevalmisteiden kanssa
- autologista hematopoieettista kantasolusiirtoa (HPCT) edeltävä valmisteluhoito pahanlaatuisissa verisairauksissa (Hodgkinin tauti / non-Hodgkinin lymfooma).

4.2 Annostus ja antotapa

Carmustine medacia saa antaa vain syövän hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa

Annostus

Aloitusannokset

Kun Carmustine medacia käytetään yksinään, suositeltu annos aikaisemmin hoitamattomilla potilailla on 150–200 mg/m² laskimoon 6 viikon välein. Annos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna päivittäisiin infuusioihin, esim. 75–100 mg/m² kahtena peräkkäisenä päivänä.

Kun Carmustine medacia käytetään yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden kanssa tai potilailla, joiden luuydinvarasto on ehtynyt, annosta on syytä muuttaa potilaan hematologisen profiilin mukaan alla esitetyllä tavalla.

Valvonta ja peräkkäiset annokset

Carmustine medac -hoitajaksoa ei saa toistaa ennen kuin verisolujen arvot ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle (verihiutaleet yli 100 000/mm³, leukosyytit yli 4 000/mm³). Tämä kestää tavallisesti kuusi viikkoa. Verisolujen määrää on seurattava usein, eikä hoitajaksoa saa viivästyneen hematologisen toksisuuden vuoksi toistaa ennen kuin kuusi viikkoa on kulunut.

Sekä yksilääkehoidossa että annettaessa lääkettä yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden kanssa aloitusannosta seuraavat annokset on mukautettava potilaan aikaisemman annoksen hematologisen vasteen perusteella. Seuraavaa aikataulua suositellaan ohjeena annoksen muuttamiseen:

Taulukko 1

<i>Nadiiri edellisen annoksen jälkeen</i>		<i>Annettavan annoksen prosenttiosuus edellisestä annoksesta</i>
<i>Leukosyytit/mm³</i>	<i>Verihiutaleet/mm³</i>	
> 4 000	> 100 000	100%
3 000–3 999	75 000–99 999	100%
2 000–2 999	25 000–74 999	70%
< 2 000	<25 000	50%

Jos aloitusannoksen jälkeinen nadiiri ei leukosyyttien ja verihiutaleiden osalta osu samalle riville (leukosyyttejä on esim. > 4 000 ja verihiutaleita < 25 000), käytetään edellisen annoksen pienimmän prosenttiosuuden antanutta arvoa (esim. verihiutaleet < 25 000, jolloin annetaan enintään 50 % edellisestä annoksesta).

Karmustiinihoidolle ei ole ajallisia rajoituksia. Jos hoitovastetta ei saada tai esiintyy vakavia tai sietämättömiä haittavaikutuksia, karmustiinihoito on lopetettava.

HPCT:tä edeltävä valmisteluhoito

Karmustiinia annetaan pahanlaatuisia verisairauksia sairastaville potilaille laskimoon annoksena 300–600 mg/m² yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa ennen HPCT:tä.

Eriyispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Karmustiini on vasta-aiheinen lapsilla ja alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat

Annoksen valitsemisessa ikääntyneemmille henkilöille on noudatettava varovaisuutta. Yleensä on syytä aloittaa alhaisemmista annoksista ottaen huomioon maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan heikentymisen suurempi yleisyys, yhtäaikaista sairautta tai muu lääkehoito. Koska iäkkäämmillä potilailla on todennäköisemmin heikentynyt munuaisten toiminta, annosten määrittämisessä on noudatettava varovaisuutta, glomerulusten suodatusnopeutta on seurattava ja annosta pienennettävä tämän perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, Carmustine medac -annosta on pienennettävä, jos glomerulusten suodatusnopeus hidastuu.

Antotapa

Carmustine medac on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön käyttövalmiiksi valmistamisen ja lisälaimennuksen jälkeen.

Kun lääke saatetaan käyttövalmiiksi sekoittamalla kuiva-aine ja liuotin, liuos on valmistettava lisäämällä 27 ml vettä injektioita varten. Suositusten mukaan käyttövalmiiksi tehdystä ja laimennetusta liuoksesta saadaan kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista kantaliuosta, joka laimennetaan edelleen 500 ml:lla 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioiuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) glukoosi- injektioiuosta.

Käyttövalmis infuusioliuos annetaan sitten välittömästi laskimonsisäisellä tiputuksella yhden tai kahden tunnin ajan valolta suojattuna. Infuusion on kestävä vähintään tunnin. Muutoin pistoskohdassa saattaa ilmetä kipua ja polttavaa tunnetta. Pistosaluetta on tarkkailtava tiputuksen aikana.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta ennen sen antamista.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille nitrosoureoille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vakava luuydinloma
- Vakava (loppuvaiheen) munuaisten vajaatoiminta
- Lapset ja nuoret
- Imetys

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Keuhkotoksisuutta, jolle ovat tunnusomaisia keuhkofiltraatit ja/tai -fibroosi, on ilmoitettu esiintyvän jopa 30 % esiintymistiheydellä. Tätä voi esiintyä 3 vuoden sisällä hoidon aloittamisesta, ja se näyttää liittyvän 1 200–1 500 mg/m² kumulatiivisiin annoksiin. Siihen liittyy keuhkofibroosin lisääntyneet todennäköisyydet. Riskitekijöitä ovat tupakointi, hengityselinsairaus, jo olemassa olevat radiologisessa tutkimuksessa todetut poikkeamat, peräkkäinen tai samanaikainen rintakehän sädetys ja yhteys muihin keuhkovaurioita aiheuttaviin aineisiin. Ennen hoitoa on tehtävä keuhkofunktio tutkimukset ja rintakehän röntgenkuvaus. Toistuvia keuhkofunktio tutkimuksia on syytä tehdä hoidon aikana. Erityisen riskialttiina ovat potilaat, joiden ennustetun vitaalikapasiteetin (FVC) tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin (DLCO) lähtötaso on alle 70 %.

Suurentunutta keuhkotoksisuuden riskiä on ilmoitettu valmisteluhoidon ja HPCT:n yhteydessä naisilla. Toistaiseksi riskin suurentuminen on kuvattu varsinaisen hoidon osalta, kun valmisteluhoidossa ei ole käytetty karmustiinia (esim. TBI tai busulfaani-syklofosfamidi) tai on käytetty karmustiinia (BEAM: karmustiini, etoposidi, sytarabiini ja melfalaani, tai CBV: syklofosfamidi, karmustiini ja etoposidi).

Hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltävän suuriannoksisen karmustiinihoidon (etenkin annoksena 600 mg/m²) on osoitettu suurentavan keuhkotoksisuuden ilmaantumisen riskiä ja pahentavan sen vaikeusastetta. Siksi karmustiinin käytön tarvetta ja hoidon riskejä on punnittava, jos potilaalla on muita keuhkotoksisuuden riskitekijöitä.

Suuriannoksinen karmustiinihoito suurentaa infektioiden ja sydämeen, maksaan, ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten, hermoston sairauksien ja elektrolyyttiarvojen poikkeavuuksien (hypokalemia, hypomagnesemia ja hypofosfatemia) riskiä ja pahentaa niiden vaikeusastetta.

Haittavaikutusten riski on suurempi potilailla, joilla on muita sairauksia tai huonompi tautistatus. Tämä on otettava huomioon etenkin iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Maksan ja munuaisten toiminta on myös tarkistettava ennen hoitoa, ja sitä on tarkkailtava säännöllisesti hoidon aikana (katso kohta 4.8).

Neutropeenista enterokoliittia voi esiintyä hoitoon liittyvänä haittavaikutuksena solunsalpaajien käytön

yhteydessä.

Karmustiini on karsinogeeninen rotilla ja hiirillä annoksilla, jotka ovat ihmisille suositeltuja annoksia pienempiä kehon pinta-alan perusteella (ks. kohta 5.3).

Luuydintoksisuus on karmustiinin yleinen ja vakava toksinen haittavaikutus. Täydellistä verenkuvaa on seurattava usein vähintään kuuden viikon ajan annoksen antamisesta. Jos verihiutaleiden, leukosyyttien tai erytrosyyttien määrä on vähentynyt aiemman kemoterapian tai muun syyn vuoksi, annosta on mukautettava; katso taulukko 1 kohdassa 4.2. Maksan, munuaisten ja keuhkojen toiminta on tutkittava ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (katso kohta 4.8). Toistuvia Carmustine medac -annoksia ei saa antaa tiheämmin kuin kuuden viikon välein. Karmustiinin luuydintoksisuus on kumulatiivista, minkä vuoksi annoksen mukauttamista on harkittava edellisten annosten verenkuvan nadiirin perusteella (katso kohta 4.2).

Karmustiinin suoraa antoa kaulavaltimoon pidetään kokeellisena, ja se on liitetty silmiin kohdistuvaan toksisuuteen.

600 mg/m² annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanoli-altistuksen 370 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 61,7 mg/100 ml. Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml. Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia. Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 6 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fenytoiini ja deksametasoni

On otettava huomioon, että kemoterapialääkkeisiin yhdistettynä epilepsialääkkeiden vaikutuksen voidaan odottaa vähenevän.

Simetidiini

Simetidiinin samanaikainen käyttö johtaa viivästyneeseen, suureen, epäiltyyn ja lisääntyneeseen karmustiinin toksiseen vaikutukseen (karmustiinin metabolian estymisen vuoksi).

Digoksiini

Digoksiinin samanaikainen käyttö johtaa viivästyneeseen, kohtalaiseen, epäiltyyn ja vähentyneeseen digoksiinin vaikutukseen (digoksiinin vähentyneen imeytymisen vuoksi).

Melfalaani

Melfalaanin samanaikainen käyttö johtaa pulmonaarisen toksisuuden lisääntyneeseen riskiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

Naisten olisi käytettävä tehokasta ehkäisyä välttääkseen tulemasta raskaaksi hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Miespotilaita on neuvottava käyttämään riittäviä ehkäisytapoja karmustiinihoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Raskaus

Karmustiinia ei pidä antaa potilaille, jotka ovat raskaana. Käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu, ja siksi sen hyötyä on harkittava huolellisesti suhteessa toksisuusriskiin. Karmustiini on sikiötoksinen rotilla ja kaneilla ja teratogeeninen rotilla, kun sitä annetaan annoksina, jotka vastaavat ihmisen annosta (ks. kohta 5.3). Jos Carmustine medacia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi sen käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö karmustiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Carmustine medac on vasta-aiheinen imetyksen aikana ja seitsemän päivää hoidon jälkeen (katso kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Karmustiini saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä. Miehillä on kerrottava mahdollisesta hedelmättömyysriskistä ja kehoitettava kääntymään hedelmällisyys- tai perhesuunnitteluneuvonnan puoleen ennen karmustiinihoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Carmustine medac -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. On kuitenkin otettava huomioon, että näiden lääkevalmisteiden sisältämä alkoholimäärä voi mahdollisesti heikentää kykyä ajaa ja käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Taulukko sisältää haittavaikutukset, joita esiintyi hoidon aikana mutta joilla ei välttämättä ole syy-yhteyttä lääkkeeseen. Koska kliiniset tutkimukset suoritetaan erityisissä olosuhteissa, havaittujen haittavaikutusten yleisyys ei ehkä vastaa kliinisessä käytännössä havaittua yleisyyttä. Haittavaikutukset sisällytetään yleensä taulukkoon, jos niistä on ilmoitettu yli 1 prosentilla potilaista valmistetta koskevassa monografiassa tai keskeisissä tutkimuksissa ja/tai ne on määritetty kliinisesti tärkeiksi. Kun lumelääkekontrolloituja tutkimuksia on saatavilla, haittavaikutukset sisällytetään, jos ilmaantuvuus on hoitoryhmässä $\geq 5\%$ korkeampi.

Taulukko haittavaikutuksista

MedDRA-elinluokituksen mukaan lueteltujen karmustiinin haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavassa taulukossa vähenevän vakavuuden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä:

MedDRAn elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Tuntematon	Opportunistiset infektiot (myös kuolemaan johtavat)
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Yleinen	Akuutti leukemia, luuytimen dysplasia – pitkäaikaisen käytön jälkeen.
Veri ja imukudos		
	Hyvin yleinen	Myelosuppressio

	Yleinen	Anemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Ataksia, huimaus, päänsärky
	Yleinen	Enkefalopatia (suuriannoksinen hoito ja annoksen rajoitus)
	Tuntematon	Lihaskipu, epileptinen sarjakohtaus, epileptiakohtaus, suuri kouristuksellinen epileptinen kohtaus
Silmät	Hyvin yleinen	Silmätoksisuus, ohimenevä silmien punoitus ja näön hämärtyminen verkkokalvon verenvuodon vuoksi
Sydän	Hyvin yleinen	Hypotensio, joka johtuu liuoksen alkoholipitoisuudesta (suuriannoksinen hoito).
	Tuntematon	Takykardia
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Laskimotulehdus
	Harvinainen	Veno-okklusiivinen sairaus (suuriannoksinen hoito)
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Hyvin yleinen	Keuhkotoksisuus, interstitiaalinen fibroosi (pitkäaikainen hoito ja kumulatiivinen annos)* Keuhkotulehdus
	Harvinainen	Interstitiaalinen fibroosi (alhaisilla annoksilla)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Voi aiheuttaa oksentelua Pahoinvointi ja oksentelu – vakava
	Yleinen	Ruokahaluttomuus, ummetus, ripuli, suutulehdus.
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, palautuva, viivästyy jopa 60 päivää annon jälkeen (suuriannoksinen hoito ja annoksen rajoitus), osoituksena: - bilirubiini, palautuva nousu - alkalinen fosfataasi, palautuva nousu - SGOT, palautuva nousu

Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Paikallinen ihottuma paranee yhdistelmävalmisteen pitoisuutta vähentämällä, hyperpigmentaatio, ohimenevä, tahattomassa ihokosketuksessa
	Yleinen	Hiustenlähtö, punoitus (liuoksen alkoholisisällön vuoksi; lisääntyy antamisen kestäessä < 1–2 h), pistoskohdan reaktio
	Tuntematon	Ekstravasaation vaara: rakkuloita aiheuttava
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Munuaistoksisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Gynekomastia
	Tuntematon	Hedelmättömyys, teratogeneesi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet (hypokalemia, hypomagnesemia ja hypofosfatemia)

* Suurentunutta keuhkotoksisuuden riskiä on ilmoitettu valmisteluhoidon ja HPCT:n yhteydessä naisilla. Toistaiseksi riskin suurentuminen on kuvattu varsinaisen hoidon osalta, kun valmisteluhoidossa ei ole käytetty karmustiinia (esim. TBI tai busulfaani-syklofosfamidi) tai on käytetty karmustiinia (BEAM: karmustiini, etoposidi, sytarabiini ja melfalaani, tai CBV: syklofosfamidi, karmustiini ja etoposidi).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Myelosuppressio

Myelosuppressio on hyvin yleinen ja alkaa 7–14 päivää lääkkeen annosta ja paranee 42–56 päivässä annosta. Myelosuppressio liittyy annokseen ja kumulatiiviseen annokseen ja on usein kaksifaasinen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Keuhkofibroosi (kuolemaan johtava), keuhkoinfiltraatio

Keuhkotoksisuutta on havaittu jopa 30 prosentilla potilaista. Tapauksissa, joissa keuhkotoksisuus on alkanut varhain (3 vuoden sisällä hoidon aloittamisesta), esiintyi keuhkoinfiltraatioita ja/tai keuhkofibroosia, ja joissakin tapauksissa ne johtivat kuolemaan. Potilaiden ikä vaihteli 22 kuukauden ja 72 vuoden välillä. Riskitekijöitä ovat tupakointi, hengityselinsairaudet, jo olemassa olevat röntgenpoikkeavuudet, peräkkäiset tai samanaikaiset rintakehän säteilytykset sekä yhdistäminen muihin sellaisiin vaikuttaviin aineisiin, jotka voivat aiheuttaa keuhkovaurioita. Haittavaikutusten esiintyminen liittyy todennäköisesti annokseen; 1 200–1 500 mg/m²:n kumulatiiviset annokset on yhdistetty kasvaneeseen keuhkofibroosin todennäköisyyteen. Hoidon aikana keuhkotoiminnan testejä (FVC, DLCO) on tehtävä säännöllisesti. Potilaat, joiden odotetun vitaalikapasiteetin tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin lähtötilanne on < 70 % näissä testeissä, ovat erityisen riskialttiita. Potilailla, jotka ovat saaneet karmustiinia lapsuudessaan tai nuoruudessaan, on kuvattu erittäin viivästyneen keuhkofibroosin puhkeamisen tapauksia (jopa 17 vuotta hoidon jälkeen). Pitkäaikaisessa tarkkailussa olleista 17 potilaasta, jotka selvisivät aivosyövästä lapsuudessa, 8 menehtyi keuhkofibroosiin. Kaksi näistä kahdeksasta kuolemantapauksesta tapahtui ensimmäisten kolmen vuoden sisällä hoidon aloittamisesta ja kuusi 8–13 vuotta hoidon jälkeen. Hoidon aikana kuolleiden potilaiden iän mediaani oli 2,5 vuotta (1–12-vuotiaita), pitkäaikaisesti eloonjääneiden iän mediaani oli 10 vuotta (5–16-vuotiaita). Kaikki hoidon aikana alle 5-vuotiaat potilaat kuolivat keuhkofibroosiin. Karmustiiniannoksella, ylimääräisellä vinkristiiniannoksella tai selkärangan sädehoidolla ei ollut mitään

vaikutusta kuolemaan.

Kaikilla seurantaan osallistuneilla eloonjääneillä diagnosoitiin keuhkofibroosi. Karmustiinin käyttö lapsilla ja alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla on vasta-aiheista, ks. kohta 4.3.

Keuhkotoksisuutta esiintyi myös markkinoilletulon jälkeisessä vaiheessa keuhkotulehduksena ja interstitiaalisenä keuhkosairautena. Keuhkotulehdusta on havaittu yli 450 mg/m² annoksilla ja interstitiaalista keuhkosairautta pitkäaikaishoidossa ja kumulatiivisilla yli 1 400 mg/m² annoksilla.

Emetogeenisuus

Emetogeeninen potentiaali on korkea yli 250 mg/m² annoksilla ja kohtalainen tai korkea yli 250 mg/m² annoksilla tai tätä pienemmillä annoksilla. Pahoinvointi ja oksentelu ovat vakavia ja alkavat 2–4 tunnin kuluttua annosta ja kestävät 4–6 tuntia.

Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuus on harvinaista, mutta sitä esiintyy alle 1 000 mg/m² kumulatiivisilla annoksilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytyksen tavallisin oire on myelosuppressio. Lisäksi saattaa ilmetä seuraavia vakavia haitallisia reaktioita: maksasolunekroosi, interstitiaalinen keuhkotulehdus, enkefalomyeliitti. Erityistä vastalääkettä ei ole saatavana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, alkyloivat aineet, nitrosoureat, ATC-koodi: L01AD01

Vaikutusmekanismi

Karmustiini on solusyklivaiheinen epäspesifinen nitrosoureatyyppinen syöpälääke, joka vaikuttaa kasvaintoksisesti erilaisten mekanismien kautta. Alkyloivana aineena se voi alkyloida nukleoproteiinien reaktiivisia kohtia ja siten puuttua DNA- ja RNA-synteesiin ja DNA-korjaukseen. Se pystyy muodostamaan ristikytkeitä DNA:ssa, mikä estää DNA:n replikaatiota ja transkriptiota. Lisäksi karmustiinin tiedetään karbamyloivan proteiinien lysiinitähteitä, mikä aiheuttaa palautumatonta entsyymien inaktivoitua mukaan lukien glutationireduktaasi. Karmustiinin karbamylointiaktiivisuutta pidetään yleisesti vähemmän merkityksellisenä kuin sen alkyloivaa vaikutusta kasvaimiin, mutta karbamylointi voi toimia DNA-korjauksen estäjänä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Karmustiinin antineoplastinen ja toksinen vaikutus saattaa johtua sen metaboliiteista. Karmustiini ja siihen liittyvät nitrosoureat ovat epävakaista vesiliuoksissa ja hajoavat itsestään reaktiivisiksi väliaineiksi, jotka pystyvät alkyloimaan ja karbamyloimaan. Alkyloivien väliaineiden uskotaan vastaavan karmustiinin syöpää ehkäisevästä vaikutuksesta. Mielipiteet jakaantuvat kuitenkin karbamylointiin pystyvien väliaineiden roolista nitrosoureatien biologisten vaikutusten välittäjinä. Toisaalta niiden

karbamylointiaktiivisuuden raportoitiin myötävaikuttavan niiden emolääkevalmisteiden sytotoksiin ominaisuuksiin estämällä DNA-korjausentsyymejä. Toisaalta on spekuloitu, että karbamylointiin pystyvät väliaineet saattavat toimia joidenkin karmustiinin toksisten vaikutusten välittäjinä

Karmustiini läpäisee veri-aivoesteen helposti lipofiilisen luonteensa vuoksi.

Pediatriset potilaat

Carmustine medacia ei saa käyttää lapsilla tai nuorilla sen suuren keuhkotoksisuusrisikin vuoksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Laskimonsisäisesti annettu karmustiini hajoaa nopeasti eikä sitä havaita 15 minuutin jälkeen. Koska karmustiinilla on hyvä lipidiliukenevuus eikä sillä ole ionisaatiota fysiologisessa pH:ssa, karmustiini siirtyy erittäin helposti aivo-veriesteen läpi. Aivoselkäydinnesteen radioaktiivisuuden taso on vähintään 50 % korkeampi kuin samanaikaisesti plasmassa mitattu. Karmustiinin kinetiikalle ihmisissä on ominaista kaksikammioinen malli. Kun laskimonsisäistä infuusiota annetaan 1 tunnin ajan, karmustiini-plasmataso putoaa kaksivaiheisella tavalla. Puoliintumisaika α on 1–4 minuuttia ja puoliintumisaika β on 18–69 minuuttia.

Biotransformaatio

Oletetaan, että karmustiinin metaboliitit aiheuttavat sen antineoplastisen ja toksisen vaikutuksen.

Eliminaatio

Noin 60–70 % kokonaisannoksesta erittyy virtsaan 96 tunnissa ja n. 10 % hengityskaasuna CO₂. Ei ole määritetty, mitä lopulle aineelle tapahtuu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karmustiini oli embryotoksinen ja teratogeeninen rotilla ja embryotoksinen kaneilla vastaavalla annoksella kuin ihmisen annos. Karmustiini vaikutti urosrottien hedelmällisyyteen ihmisen annosta suuremmilla annoksilla. Karmustiini oli karsinogeeninen rotilla ja hiirillä kliinisesti merkitsevilla annospitoisuuksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe

Ei apuaineita.

Liuotin

Etanoli, vedetön.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Liuos on epästabiili polyvinyylikloridisäiliöissä. Kaikkien karmustiiniliuoksen kanssa kosketuksiin joutuvien muovien (esim. Infuusiovälineistö jne.) on oltava polyeteenimuovia, joka ei sisällä PVC:tä; muussa tapauksessa on käytettävä lasisia välineitä.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen

Liuos on annettava kolmen tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen. Käyttövalmis liuos on suojattava valolta annon loppuun asti.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C –8 °C).

Pidä injektiopullo ja ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. Kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisältö

Jauhe

Tyyppin I ruskea hydrolyyttinen lasinen injektiopullo (50 ml), jossa on vaaleanharmaa 20 mm kumitulppa (bromobutyylä) ja joka on suljettu tummanpunaisella alumiinisella repäisykorkilla.

Liuotin

Kirkas tyyppin I lasinen ampulli (5 ml).

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 100 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, ja yhden ampullin, jossa on 3 ml liuotinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Karmustiini-kuiva-aine ei sisällä säilöntäaineita eikä pulloa ole tarkoitettu useita annoksia varten. Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimennus pitää suorittaa aseptisissä olosuhteissa.

Kylmäkuivattu tuote ei sisällä säilöntäaineita ja soveltuu vain kertakäyttöön. Kuiva-aine voi olla hienoa jauhetta. Kylmäkuivattu kuiva-ainekakku on kuitenkin mekaanisesti epästabiili ja sen vuoksi kuiva-aine voi olla myös karkeampaa tai kokkareista. Valmisteen sulamisen seurauksena voi muodostua rasvainen kalvo. Tällaista valmistetta ei voi hyväksyä käyttöön yli 30 °C lämpötilapoikkeamien riskin vuoksi. Tällaista lääkevalmistetta ei saa käyttää. Jos et ole varma siitä, onko tuote säilynyt asianmukaisesti kylmänä, sinun täytyy tarkastaa jokainen tukkupakkauksen injektiopullo välittömästi. Tarkasta asia tutkimalla injektiopulloa kirkaassa valossa.

Kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattaminen ja laimennus

Liuota karmustiini-injektiopullo (100 mg jauhe) 3 ml:aan kylmää steriiliä etanoliliuosta alkuperäispakkauksessa (ruskea lasinen injektiopullo). Karmustiinin täytyy olla täysin liuennut etanoliin ennen kuin steriili injektioneesteisiin käytettävä vesi lisätään.

Lisää aseptisesti 27 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä alkoholiliuokseen. 30 ml:n kantaliuos täytyy sekoittaa perusteellisesti. Kun käyttövalmiiksi saattaminen tehdään ohjeen mukaisesti, saadaan kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista kantaliuosta.

Kantaliuos (30 ml) laimennetaan välittömästi lisäämällä se joko 500 ml:aan glukoosi-injektio-liuosta (5 %) tai 500 ml:aan natriumkloridi-injektio-liuosta 9 mg/ml (0,9 %) lasisäiliöissä. Käyttövalmistusta laimennettua liuosta (530 ml) sekoitetaan vähintään 10 sekuntia ennen antoa. Käyttövalmis liuos on annettava 1–2 tunnin infuusiona. Infuusio on saatava päätökseen 3 tunnin sisällä valmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta.

Infuusio annetaan polyeteenisillä infuusiovälineillä, jotka eivät sisällä PCV:tä.

Lääkevalmisteen annon aikana käytettävän säiliön on oltava soveltuva lasia. Lisäksi käyttövalmis liuos täytyy suojata valolta (esim. Säiliön ympärille kiedotun alumiinifolion avulla) ja sitä suositellaan säilytettäväksi alle 20–22 °C lämpötilassa, koska karmustiini hajoaa nopeammin korkeissa lämpötiloissa.

Carmustine medac -infuusion antaminen tuntia lyhyemmässä ajassa saattaa aiheuttaa injektiokohdassa voimakasta kipua ja polttavaa tunnetta (ks. Kohta 4.2).

Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia ohjeita täytyy noudattaa. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1278/001

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 heinäkuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05 toukokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12/2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>