

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 etanolt 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:

- Agytumороk (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 infiltrátumokkal 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 hatáshoz 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 férfiagnál 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 MeDRA 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	Venoocclusiv 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 dózisú 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 idáig, 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 dózisfüggő 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 agytumort, 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 (a részleteket lásd alább).

Nemzeti Népegészségügyi és

Gyógyszerészeti Központ

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

elektronikus bejelentő form: <https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>

e-mail: adr.box@ogyei.gov.hu

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 nitrozoureák vizes oldatokban instabilak és spontán lebomlanak reakcióképes köztitermékeké, amelyek alkilezésre és karbamilálásra képesek. Úgy vélik, hogy a karmusztin daganatellenes hatása az alkilező köztitermékeknek tulajdonítható. A karbamiláló köztitermékek – mint a nitrozoureák biológiai hatásainak közvetítői – szerepéről azonban megoszlanak a vélemények. Egyrészt arról számoltak be, hogy a karbamiláló hatás hozzájárul az anyagyógyszerük 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 pulmonális 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 tartósítószert és szándékosan nem többadagos injekciós üveg. A feloldást és a továbbhígítást aseptikus 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 por 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

12/2023

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