

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Carmustine Obvius 100 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 100 mg af karmústíni.

Eftir blöndun og þynningu (sjá kafla 6.6) inniheldur einn ml af lausn 3,3 mg af karmústíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver lykja með leysi inniheldur 3 ml af vatnsfríu etanóli (sem jafngildir 2,37 g).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Stofn: hvítt eða næstum hvítt frosthurrkað duft.

Leysir: litlaus, tær vökvi.

Sýrustig (pH) og osmósustyrkur tilbúnu innrennslislausnarinnar eru:

pH 4,0 til 5,0 og 385-397 mOsm/l (ef þynnt með 50 mg/ml glúkósa [5%] stungulyfi, lausn) og pH 4,0 til 6,8 og 370-378 mOsm/l (ef þynnt með 9 mg/ml natríumklóríð [0,9%] stungulyfi, lausn).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Karmústín hefur verkun á eftirfarandi illkynja æxli, eitt og sér eða í samsettri meðferð með öðrum ælishemjandi lyfjum og/eða annarri meðferð (geislameðferð, skurðaðgerð):

- Heilaæxli (taugakímsæxli, tróðæxli í heilastofni, mænukímfrumuæxli, stjarnfrumnaæxli og heila- og mænuþelsæxli), meinvörp í heila
- Non-Hodgkins eitlaæxli og Hodgkins sjúkdóm sem framhaldsmeðferð
- Æxli í meltingarvegi,
- Sortuæxli í samsettri meðferð með öðrum ælishemjandi lyfjum
- Sem undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi frumuforvera (HPCT) við illkynja blóðsjúkdómum (Hodgkins sjúkdómur / Non-Hodgkins eitlaæxli).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Carmustine Obvius skal eingöngu gefið af sérfræðingum sem hafa reynslu af krabbameinslyfjameðferð og undir viðeigandi læknisfræðilegu eftirliti.

Skammtar

Upphafsskammtar

Ráðlagður skammtur af Carmustine Obvius sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður er 150 til 200 mg/m² í bláæð á 6 vikna fresti.

Þetta má gefa í stökum skammti eða skipt niður í dagleg innrennsli, eins og 75 til 100 mg/m² tvo daga í röð.

Þegar Carmustine Obvius er notað í samsettri meðferð með öðrum mergbælandi lyfjum eða hjá sjúklingum með rýrar beinmergsbirgðir, skal aðlaga skammta í samræmi við blóðmynd sjúklingsins eins og sýnt er hér á eftir.

Eftirlit og síðari skammtar

Ekki skal endurtaka meðferð með Carmustine Obvius fyrir en þættir í blóðrásinni hafa náð viðunandi gildum á ný (blóðflögur fleiri en 100.000/mm³, hvít blóðkorn fleiri en 4.000/mm³), sem gerist yfirleitt á sex vikum. Framkvæma skal blóðkornatalningu oft og ekki skal endurtaka meðferð fyrir en eftir sex vikur, vegna síðbúinna eiturverkana á blóðmynd.

Aðlaga skal síðari skammta eftir upphafsskammtinn samkvæmt blóðmyndarsvörun sjúklingsins við skammtinum á undan, bæði í einlyfjameðferð og í samsettri meðferð með öðrum mergbælandi lyfjum. Mælt er með eftirfarandi áætlun til leiðbeiningar um skammtaádlögun:

Tafla 1

<i>Lággildi (nadir) eftir fyrri skammt</i>		<i>Hlutfall af fyrri skammti sem gefa skal</i>
<i>Hvít blóðkorn/mm³</i>	<i>Blóðflögur/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%

Í þeim tilvikum þar sem lággildið eftir upphafsskammt fellur ekki í sömu röð fyrir hvít blóðkorn og blóðflögur (t.d. hvít blóðkorn >4.000 og blóðflögur <25.000) skal nota gildið sem fékk lægsta hlutfallið af fyrri skammti (t.d. blóðflögur <25.000, þá skal gefa að hámarki 50% af fyrri skammti).

Engin takmörk eru á tímalengd meðferðar með karmústíni.

Ef æxlið er enn ólæknandi eða ef einhverjar aukaverkanir, alvarlegar eða sem þolast illa, koma fram, verður að stöðva meðferðina með karmústíni.

Undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu blóðmyndandi frumuforvera (HPCT)

Carmustine er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma fyrir HPCT í skömmtum sem nema 300 – 600 mg/m² í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn

Ekki má nota karmústín handa börnum og unglingum <18 ára (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Almennt skal gæta varúðar við val á skammti hjá öldruðum sjúklingum, venjulega er byrjað á lægri enda skammtabilsins sem endurspeglar aukna tíðni skerðingar á lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi og taka skal tillit til samhliða sjúkdóms eða meðferðar með öðrum lyfjum. Þar sem aldraðir sjúklingar eru líklegri til að vera með skerta nýrnastarfsemi skal gæta varúðar við val á skammti, fylgjast skal með gauksúniunarhraðanum og minnka skammtinn í samræmi við hann.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal minnka skammtinn af Carmustine Obvius ef gauksúniunarhraðinn er minnkaður.

Lyfjagjöf

Carmustine Obvius er til notkunar í bláæð eftir blöndun og frekari þynningu.

Eftir að duftinu hefur verið blandað við leysinn sem fylgir með, þarf að búa til lausn með því að bæta við 27 ml af vatni fyrir stungulyf. Blöndun og þynning samkvæmt ráðleggingum myndar tæra, litlausa eða ljósgula stofnlausn sem þarf að þynna frekar með 500 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml glúkósa (5%) stungulyfi, lausn.

Innrennslislausnina, sem er tilbúin til notkunar, á síðan að gefa tafarlaust með innrennsli í bláæð á einni til tveimur klukkustundum, varða gegn ljósi. Ekki skal gefa innrennslið á minna en einni klukkustund, annars veldur það sviða og sársauka á stungustaðnum. Fylgjast skal með stungustaðnum meðan á lyfjagjöf stendur.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum nítrosópvaefnum (nitrosoureas) eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Veruleg beinmergsbæling.

Verulega skert nýrnastarfsemi (nýrnasjúkdómur á lokastigi).

Börn og unglingar.

Brjóstgjöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tilkynnt hefur verið um eiturvekanir á lungu sem einkennast af íferðum í lungum og/eða trefjun með tíðni allt að 30%. Þetta getur komið fram innan 3 ára frá meðferð og virðist vera skammtatengt, þar sem uppsafnaðir 1.200-1.500 mg/m² skammtar tengjast aukinni hættu á lungnatrefjun. Áhættuþættir eru meðal annars reykingar, öndunarfærasjúkdómur, undirliggjandi afbrigðileiki sem komið hefur fram við myndgreiningu, raðbundin eða samhliða geislun á brjósthol og tengsl við önnur lyf sem valda lungaskemmdum. Gera skal próf á lungnastarfsemi og taka röntgenmyndir af lungum við upphaf meðferðar og einnig skal gera tíð próf á lungnastarfsemi meðan á meðferð stendur. Sjúklingar sem eru með minna en 70% af FCV (forced vital capacity) við upphaf meðferðar eða DLCO (carbon monoxide diffusing capacity) eru sérstaklega í hættu.

Tilkynnt hefur verið um aukna hættu á eiturvekunum í lungum með undirbúningsmeðferð og ígræðslu blóðmyndandi frumuforvera hjá konum. Fram til þessa hefur þessari aukinni hættu verið lýst vegna sjálftrar meðferðarinnar, þ.m.t. undirbúningsmeðferðir án karmústíns (t.d. TBI eða búsúlfan-cýklófosfamíð) eða með karmústíni (BEAM: karmústín, etoposíð, cýtarabín og melfalan eða CBV: cýklófosfamíð, karmústín og etoposíð).

Sýnt hefur verið fram á að háskammtameðferð með karmústíni (einkum með 600 mg/m²) fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna auki hættuna á tíðari og alvarlegri eiturvekunum í lungum. Því er nauðsynlegt, hjá sjúklingum með aðrar áhættur fyrir eiturvekunum í lungum, að meta áhættuna af notkun karmústíns.

Við háskammtameðferð með karmústíni eykst áhætta og alvarleiki sýkinga, eiturvekana á hjarta, lifur, meltingarfæri og nýru, sjúkdóma í taugakerfi og óeðlilegs blóðsaltjafnvægis (blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun og blóðfosfatlækkun).

Sjúklingar með aðra kvilla og verra sjúkdómsástand eru í aukinni hættu á að fá aukaverkanir. Taka verður tillit til þess, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Einnig skal athuga lifrar- og nýrnastarfsemi áður en meðferð er hafin og hafa reglulegt eftirlit með henni meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Fram getur komið garnar- og ristilbólga vegna daufkyrningafæðar sem meðferðartengd aukaverkum við meðferð með krabbameinslyfjum.

Karmústín er krabbameinsvaldandi hjá rottum og músum í skömmtum sem eru minni en ráðlagður skammtur fyrir menn miðað við líkamsyfirborð (sjá kafla 5.3).

Eiturverkanir á beinmerg er algeng og alvarleg aukaverkun karmústíns. Framkvæma skal heildartalningu blóðkorna oft í a.m.k. sex vikur eftir skammt. Ef um fækkun blóðflagna, hvítra blóðkorna eða rauðra blóðkorna er að ræða, annaðhvort vegna fyrri krabbameinslyfjameðferðar eða af öðrum orsökum skal aðlaga skammtinn, sjá töflu 1 í kafla 4.2. Fylgjast skal reglulega með lífrar-, nýrna- og lungnastarfsemi meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Ekki skal gefa endurtekna skammta af Carmustine Obvius oftar en á sex vikna fresti. Eiturverkanir karmústíns á beinmerg eru uppsafnaðar og því þarf að íhuga skammtaáðlögun á grundvelli lággildis blóðkornatalningar eftir fyrri skammta (sjá kafla 4.2).

Gjöf karmústíns beint í hálsslagæðina er á tilraunastigi og hefur tengst eiturverkunum á augu.

Skammtur með 600 mg/m² af lyfinu gefinn fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg myndi gefa útsetningu sem nemur 370 mg/kg af etanóli en það getur hækkað alkóhólmagn í blóði um u.þ.b. 61,7 mg/100 ml. Til samanburðar, ef fullorðinn einstaklingur drekkur vínglas eða 500 ml af bjór, er líklegt að alkóhólmagnið í blóði verði um 50 mg/100 ml. Samtímis gjöf lyfja sem innihalda t.d. própýlenglýkól eða etanól getur leitt til uppsöfnunar etanóls og valdið aukaverkunum. Vegna þess að þetta lyf er yfirleitt gefið hægt á 6 klst., geta áhrif alkóhóls verið minni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Fenýtóín og dexametasón

Í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum verður að gera ráð fyrir við minnkaðri virkni flogaveikilyfja.

Címetidín

Samhliða notkun címetidíns veldur seinkuðum, meiriháttar, grunuðum, auknum eiturverkunum karmústíns (vegna hömlunar á umbrotum karmústíns).

Dígoxín

Samhliða notkun dígoxíns veldur seinkuðum, meðalmiklum, grunuðum, minnkuðum áhrifum dígoxíns (vegna minnkaðs frásogs dígoxíns).

Melfalan

Samhliða notkun melfalans veldur aukinni hættu á eiturverkunum á lungu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur verða að nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Ráðleggja skal karlkyns sjúklingum að nota viðeigandi getnaðarvörn meðan á meðferð með karmústíni stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Karmústín á ekki að gefa þunguðum sjúklingum. Öruggetnotkun á meðgöngu hefur ekki verið staðfest og því þarf að meta vandlega ávinninginn á móti hættunni á eiturverkunum. Karmústín hefur eiturverkanir á fósturvísu hjá rottum og kaninum og er vansköpunarvaldur hjá rottum þegar það er gefið í skömmtum sem jafngildir skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3). Ef Carmustine Obvius er notað á

meðgöngu eða ef sjúklingurinn verður þungaður meðan hún tekur (fær) Carmustine Obvius, skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort karmústín/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á Carmustine Obvius meðferð stendur og í allt að sjö daga eftir að meðferðinni lýkur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Karmústín getur skert frjósemi karla. Upplýsa skal karla um hugsanlega hættu á ófrjósemi og þeir skulu hvattir til að leita ráðgjafar hvað varðar frjósemi/fjölskylduáætlanir áður en meðferð með karmústíni er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Carmustine Obvius hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar verður að taka tillit til þess að áfengismagn þessa lyfs getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Taflan inniheldur aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð með lyfinu stóð en hafa ekki endilega orsakatengsl við lyfið. Þar sem klínískar rannsóknir fara fram við mjög sértækar aðstæður, er ekki víst að tíðni þeirra aukaverkana sem fram koma endurspegli þá tíðni sem fram kemur við klíníska notkun. Aukaverkanir eru venjulega teknar með ef fleiri en 1% sjúklinga tilkynnti um þær í gæðalýsingu lyfsins eða lykilrannsóknnum og/eða þær eru skilgreindar sem klínískt mikilvægar. Þegar rannsóknir með samanburði við lyfleysu eru fyrir hendi eru aukaverkanir taldar með ef tíðni þeirra er $\geq 5\%$ hærri hjá meðferðarhópnum.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Eftirfarandi tafla inniheldur aukaverkanir karmústíns sem skráðar eru samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og tíðni og eru taldar upp eftir minnkandi alvarleika: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); mjög sjaldgæfar ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Algengar	Bráðahvítblæði, rangvöxtur í beinmerg - eftir langvarandi notkun.
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Beinmergsbæling.
	Algengar	Blóðleysi.
Taugakerfi	Mjög algengar	Hreyfiglöp, sundl, höfuðverkur.

	Algengar	Heilakvilli (háskammtameðferð og skammtatakmarkandi).
	Tíðni ekki þekkt	Vöðvaverkir, síflog, krampaflog, alflog.
Augu	Mjög algengar	Eiturverkanir á augu, skammvinnur roði í tárú og þokusýn vegna blæðinga í sjónhimnu.
Hjarta	Mjög algengar	Lágur blóðþrýstingur vegna alkóhólinnihalds leysisins (háskammtameðferð).
	Tíðni ekki þekkt	Hraðsláttur
Æðar	Mjög algengar	Bláæðabólga.
	Mjög sjaldgæfar	Bláæðateppusjúkdómur (háskammtameðferð).
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Eiturverkanir á lungu, trefjun í millivef lungna (við langvarandi meðferð og uppsafnaðan skammt)* Millivefslungnabólga.
	Mjög sjaldgæfar	Trefjun í millivef lungna (við minni skammta).
Meltingarfæri	Mjög algengar	Hugsanlega uppsöluvaldandi. Ógleði og uppköst - veruleg
	Algengar	Lystarleysi, hægðatregða, niðurgangur, munnbólga.
Lifur og gall	Algengar	Eiturverkanir á lifur, afturkræfar og síðkomnar í allt að 60 daga eftir gjöf (háskammtameðferð og skammtatakmarkandi), sem lýsa sér með: <ul style="list-style-type: none"> - gallrauði, afturkræf hækkun - alkalískur fosfatasi, afturkræf hækkun - ASAT, afturkræf hækkun.
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Húðbólga við staðbundna notkun gengur til baka ef dregið er úr styrk samsettra lyfja, oflitun, skammvinn, af snertingu við húð fyrir slysi.
	Algengar	Skalli, roði (vegna alkóhólinnihalds í leysinum, eykst ef lengd gjafar er <1-2 klst.), viðbrögð á stungustað.
	Tíðni ekki þekkt	Hætta á að lyfið fari utan æðar: blöðrumyndun.
Nýru og þvaggfæri	Mjög sjaldgæfar	Eiturverkanir á nýru.

Æxlunarfæri og brjóst	Mjög sjaldgæfar	Kvenbrjóstun.
	Tíðni ekki þekkt	Ófrjósemi, vansköpun.
Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt	Óeðlilegt blóðsaltjafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðmagnésíumlækkun og blóðfosfatlækkun)

* Tilkynnt hefur verið um aukna hættu á eiturveknum í lungum með undirbúningsmeðferð og ígræðslu blóðmyndandi frumuforvera hjá konum. Fram til þessa hefur þessari aukinni hættu verið lýst vegna sjálfrar meðferðarinnar, þ.m.t. undirbúningsmeðferðir án karmústíns (t.d. TBI eða búsulfan-cýklófosfamíð) eða með karmústíni (BEAM: karmústín, etoposíð, cýtarabín og melfalan eða CBV: cýklófosfamíð, karmústín og etoposíð).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Beinmergsbæling

Beinmergsbæling er mjög algeng og kemur fram 7-14 dögum eftir gjöf en gengur til baka 42-56 dögum eftir gjöf. Beinmergsbælingin er háð skammtinum og uppsöfnuðum skammti og er oft tvífasa.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Lungnatrefjun (með dauðsföllum), íferð í lungum

Eiturverkanir á lungu hafa sést hjá allt að 30% sjúklinga. Í tilvikum þar sem eiturvekanir á lungu komu fljótt fram (innan 3 ára frá meðferð), komu íferð í lungu og/eða lungnatrefjun fyrir, og í sumum tilvikum áttu dauðsföll sér stað. Sjúklingarnir voru á aldrinum 22 mánaða til 72 ára. Áhættuþættir eru meðal annars reykingar, öndunarfærasjúkdómar, undirliggjandi afbrigðileiki sem komið hefur fram við myndgreiningu, raðbundin eða samhliða geislun á brjósthol og samsett meðferð með öðrum virkum efnum sem geta valdið lungnaskemmdum. Tíðni aukaverkana er líklega skammtaháð; uppsafnaðir 1.200-1.500 mg/m² skammtar hafa tengst auknum líkum á lungnatrefjun. Meðan á meðferð stendur skal gera próf á lungnastarfsemi (FVC, DLCO) reglulega. Sjúklingar sem eru með minna en 70% af FCV eða DLCO við upphaf meðferðar eru í sérstakri hættu.

Hjá sjúklingum sem hafa fengið karmústín sem börn eða unglingar hefur tilvikum um verulega seinkaða tilkomu lungnatrefjunar (allt að 17 árum) verið lýst.

Langtímaeftirfylgni með 17 sjúklingum sem lifðu af heilaexli á barnsaldri sýndi að 8 þeirra létust úr lungnatrefjun. Tvö af þessum 8 dauðsföllum áttu sér stað innan 3 ára frá meðferð og 6 þeirra áttu sér stað 8-13 árum eftir meðferð. Miðgildi aldurs sjúklinganna sem dóu meðan á meðferð stóð var 2,5 ár (1-12 ár), en miðgildi aldurs þeirra sem lifðu til langs tíma á meðferð var 10 ár (5-16 ár). Allir sjúklingar sem voru yngri en 5 ára þegar þeir fengu meðferð dóu úr lungnatrefjun; hvorki karmústín skammturinn né skammtur af vinkristíni til viðbótar eða geislun á hrygg hafði nein áhrif á dauðsföllin. Allir þeir sem lifðu af og voru aðgengilegir til eftirfylgni greindust með lungnatrefjun. Karmústín er því ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum <18 ára, sjá kafla 4.3.

Eiturverkanir á lungu komu einnig fram sem lungnabólga og millivefslungnasjúkdómur samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu. Lungnabólga hefur komið fram við skammta >450 mg/m² og millivefslungnasjúkdómur hefur komið fram við langvarandi meðferð og uppsafnaðan skammt >1.400 mg/m².

Hætta á ógleði og uppköstum

Hættan á ógleði og uppköstum er mikil við skammta >250 mg/m² og mikil eða í meðallagi mikil við skammta ≤250 mg/m². Ógleði og uppköst eru veruleg og hefjast innan 2-4 klukkustunda eftir gjöf og vara í 4-6 klst.

Eiturverkanir á nýru

Eiturverkanir á nýru eru mjög sjaldgæfar, en koma fram við uppsafnaða skammta <1.000 mg/m².

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Helsta einkenni eitrunar er beinmergsbæling. Að auki geta eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir komið fram: lifrardrep, millivefslungnabólga, heila- og mænubólga. Sérþækt móteitur er ekki fáanlegt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, alkýlerandi lyf, nítrósópvagefni
ATC-flokkur: L01AD01

Verkunarháttur

Karmústín er frumhringsfasa ósérþækt, æxlishefjandi efni af nítrósópvagefnisgerð, sem veldur eiturveknum á æxlisfrumur í gegnum marga ferla. Sem alkýlerandi efni getur það alkýlerað hvarfstaði á kjarnprótínunum og þannig truflað myndun DNA og RNA og viðgerð á DNA. Það getur myndað krossstengi í þráðum DNA, sem koma í veg fyrir afritun og umritun DNA. Að auki er þekkt að karmústín karbamóýlatar lýsínleifar á prótínunum sem veldur óafturkræfri óvirkjun ensíma, þ.m.t. glútaþiönredúktasa. Karbamóýlerandi virkni karmústíns er almennt ekki talin eins mikilvæg og alkýlerandi virkni þess við verkun á æxli, en karbamóýlering getur hjálpað til við að hamla DNA viðgerð.

Lyfhrif

Æxlishefjandi- og eiturvirkni karmústíns kann að vera vegna umbrotsefna þess. Karmústín og tengd nítrósópvagefni eru óstöðug í vatnslausnum og brotna sjálfkrafa niður í hvarfgjörn milliefni sem eru fær um alkýleringu og karbamóýleringu. Alkýlerandi milliefnin eru talin bera ábyrgð á æxlisdrepandi áhrifum karmústíns. Hins vegar eru skiptar skoðanir á hlutverki karbamóýlerandi milliefna sem miðlar fyrir líffræðileg áhrif nítrósópvagefnanna. Annars vegar var greint frá því að karbamóýlerandi virkni þeirra hafi stuðlað að frumuskemmandi eiginleikum móðurlyfja sinna með því að hindra viðgerðarensím DNA. Hins vegar hefur sú tilgáta komið fram að karbamóýlerandi tegundir kunni að miðla einhverjum eituráhrifum karmústíns.

Karmústín berst auðveldlega yfir blóðheilatálmann vegna fitusækinna eiginleika þess.

Börn

Carmustine Obvius er ekki ætlað börnum og unglingum vegna mikillar hættu á eiturveknum á lungu.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Karmústín gefið í bláæð brotnar hratt niður og ekkert óbreytt efni er greinanlegt eftir 15 mínútur. Vegna góðrar fituleysni þess og skorts á jónun við lífeðlisfræðilega sýrustigið, fer karmústín mjög auðveldlega í gegnum blóðheilatálmann. Styrkur geislavirkni í heila- og mænuvökva er a.m.k. 50% hærrí en sá sem mældur er samhliða í plasma. Hvarfáfræði karmústíns hjá mönnum einkennist af tveggja hólfa líkani. Eftir innrennsli í bláæð á 1 klst. lækkar plasmabéttni karmústíns í tveimur fösum. Helmingunartími α er 1-4 mínútur og helmingunartími β er 18-69 mínútur.

Umbrot

Gert er ráð fyrir að umbrotsefni karmústíns valdi æxlishefjandi- og eiturvirkni þess.

Brotthvarf

Um það bil 60-70% af heildarskammtinum skilst út í þvagi á 96 klukkustundum og um 10% sem CO₂ við öndun. Ekki er þekkt hvað verður um afganginn.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Karmústín hafði eiturverkanir á fósturvísa og var vansköpunarvaldandi hjá rottum og hafði eiturverkanir á fósturvísa hjá kanínum við skammta sem jafngildia skömmtum fyrir menn. Karmústín hafði áhrif á frjósemi hjá karlkyns rottum við skammta sem voru hærri en skammtar fyrir menn. Karmústín, við klínískt viðeigandi skammtastærðir, var krabbameinsvaldandi hjá rottum og músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn

Engin hjálparefni.

Leysir

Vatnsfrítt etanól.

6.2 Ósamrýmanleiki

Innrennslislausnin er óstöðug í ílátum úr pólývínýlklóríði. Allt plast sem kemst í snertingu við karmústín innrennslislausnina (t.d. innrennslisett o.fl.) skal vera PVC-frítt pólýetýlenplast, annars þarf að nota glervörur.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Eftir blöndun og þynningu

Gefa skal lausnina innan 3 klukkustunda eftir að lyfið hefur verið blandað og þynnt. Verja skal lausnina gegn ljósi þar til lyfjagjöf er lokið.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið hettuglasið og lykjana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og frekari þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stofn

Brúnt hettuglas úr vatnsrofnu gleri af gerð I (50 ml) með ljósgráum 20 mm brómóbútýlgúmmítappa og innsiglað með dökkrauðu álsnelluloki.

Leysir

Glær lykja úr gleri af gerð I (5 ml).

Ein pakkning inniheldur eitt hettuglas með 100 mg af stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn og eina lykju með 3 ml af leysi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Karmústín stofninn fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur engin rotvarnarefni og er í hettuglasi sem er ekki ætlað fyrir marga skammta. Blöndun og þynning skal fara fram við smitgát.

Frostþurrkaða lyfið inniheldur engin rotvarnarefni og hentar eingöngu til notkunar í eitt skipti. Frostþurrkaða duftið getur komið fyrir sem fínt duft, hins vegar getur meðhöndlun valdið því að það komi fyrir sem þyngra og kekkjóttara en frostþurrkaða duftið vegna eðlisfræðilegs óstöðugleika frostþurrkuðu kökunnar. Ef fitukennd filma er til staðar, getur það verið vísbending um bráðnun lyfsins. Slík lyf eru ekki viðurkennd til notkunar vegna hættu á niðurbroti við hitastig sem er hærra en 30°C. Lyfið er ekki lengur nothæft. Ef þú ert ekki viss um hvort lyfið hafi verið við nægilega kaldar aðstæður, skaltu tafarlaust skoða hvert hettuglas í öskjunni. Til staðfestingar skaltu halda hettuglasinu í björtu ljósi.

Blöndun og þynning stofnsins fyrir innrennslisþykkni, lausn

Leysið Carmustine (100 mg af dufti) upp í 3 ml af kælda sæfða etanólleysinum sem fylgir með í upprunalegu umbúðunum (brúnt glerhettuglas). Carmustine þarf að vera fullkomlega uppleyst í etanóli áður en sæfðu vatni fyrir stungulyf er bætt saman við.

Bætið síðan 27 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf við alkóhóllausnina með smitgát. Stofnlausnina, sem er 30 ml, þarf að blanda vandlega. Eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum er lausnin tær, litlaus eða ljósgul stofnlausn.

Stofnlausnina, sem er 30 ml, verður tafarlaust að þynna með því að bæta 30 ml af stofnlausninni við annaðhvort 500 ml af 5% glúkósa eða 500 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í glerilátum. Þynntu lausnina, sem er 530 ml (þ.e. tilbúnu lausnina) þarf að blanda í a.m.k. 10 sekúndur fyrir gjöf. Tilbúnu lausnina skal gefa á 1-2 klukkustundum og lyfjagjöf skal vera lokið innan 3 klukkustunda frá blöndun lyfsins.

Við gjöf innrennslislyfsins skal nota innrennslisett sem er úr PVC-fríu pólýetýlenplasti.

Meðan á gjöf lyfsins stendur skal nota viðeigandi glerilát. Enn fremur skal verja tilbúnu lausnina gegn ljósi (t.d. með því að vefja álpappír utan um ílát tilbúnu lausnarinnar) og æskilegt er að halda því við hitastig undir 20 - 22°C þar sem Carmustine brotnar hraðar niður við hærra hitastig.

Ef Carmustine Obvius er gefið með innrennsli á styttri tíma en einni klukkustund getur það valdið miklum sársauka og sviða á stungustað (sjá kafla 4.2).

Fylgja skal leiðbeiningum um örugga meðhöndlun og förgun æxlisemjandi lyfja.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

7. MARKADSLEYFISHAFI

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Holland

8. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1278/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19.07.2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

European Pharma Hub Ltd
7000/9 hrsz, warehouse 15 and 16
Gyál, 2360
UNGVERJALAND

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Carmustine Obvius 100 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn karmústín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 100 mg af karmústíni. Eftir blöndun og þynningu inniheldur 1 ml af lausn 3,3 mg af karmústíni.

3. HJÁLPAEFNI

Etanól. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 100 mg af stofni
1 lykja með 3 ml af leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi: Meðhöndlið með varúð. Forðist snertingu húðar við innrennslisþykkni, lausn. Getur valdið fæðingargöllum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun/þynningu: Sjá fylgiseðil til að fá upplýsingar um geymsluþol blandaða lyfsins.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli.
Geymið hettuglasið og lykjuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fylgja skal leiðbeiningum um örugga förgun æxlisemjandi lyfja.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1278/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS MEÐ STOFNI

1. HEITI LYFS

Carmustine Obvius 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn karmústín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 100 mg af karmústíni. Eftir blöndun og þynningu inniheldur einn ml af lausn 3,3 mg af karmústíni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
100 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi: Meðhöndlið með varúð. Forðist snertingu húðar við innrennslisþykkni, lausn. Getur valdið fæðingargöllum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fylgja skal leiðbeiningum um örugga förgun æxlisemjandi lyfja.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1278/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LYKJA MEÐ LEYSI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Carmustine Obvius
vatnsfrítt etanól
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Eingöngu til upplausnar

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Carmustine Obvius 100 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn karmústín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Carmustine Obvius og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Carmustine Obvius
3. Hvernig nota á Carmustine Obvius
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Carmustine Obvius
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Carmustine Obvius og við hverju það er notað

Carmustine Obvius er lyf sem inniheldur karmústín. Karmústín tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnast nítrosópvgjefni sem virka með því að hægja á vexti krabbameinsfrumna.

Karmústín hefur verkun á eftirfarandi illkynja æxli, eitt og sér eða í samsettri meðferð með öðrum æxlishefjandi lyfjum og/eða annarri meðferð (geislameðferð, skurðaðgerð):

- Heilaæxli (taugakímsæxli, tróðæxli í heilastofni, mænukímfrumuæxli, stjarnfrumnaæxli og heila- og mænuþelsæxli), meinvörp í heila
- Non-Hodgkins eitlaæxli og Hodgkins sjúkdóm sem framhaldsmeðferð
- Æxli í meltingarvegi
- Sortuæxli (húðkrabbamein)
- sem undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu samgena blóðmyndandi frumuforvera (HPCT) við illkynja blóðsjúkdómum (Hodgkins sjúkdómur / eitlaæxli sem ekki eru Hodgkins-eitlaæxli (Non-Hodgkins eitlaæxli))

2. Áður en byrjað er að nota Carmustine Obvius

Ekki má nota Carmustine Obvius

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir karmústíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með bælingu á myndun blóðfrumna í beinmerg og blóðflögum, hvítum blóðkornum eða rauðum blóðkornum hefur því fækkað, annaðhvort vegna krabbameinslyfjameðferðar eða af öðrum orsökum.
- ef þú ert með verulega truflun á nýrnastarfsemi.
- hjá börnum og unglingum.
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Carmustine Obvius er notað.

Helsta aukaverkun lyfsins er síðkomin beinmergsbæling sem getur komið fram sem þreyta, blæðing frá húð og slímhúð, auk sýkinga og hita vegna breytinga á blóðinu. Því mun lækningin fylgjast með

blóðkornafjöldanum vikulega í a.m.k. 6 vikur eftir hvern skammt. Við ráðlagða skammta eru lotur með Carmustine Obvius ekki gefnar oftar en á 6 vikna fresti. Skammturinn er staðfestur með blóðkornatalningunni.

Fyrir meðferð verður lifrar-, lungna- og nýrnastarfsemi prófuð og fylgst með henni reglulega meðan á meðferð stendur.

Þar sem notkun Carmustine Obvius getur valdið skemmdum á lungum, verður röntgenmynd tekin af brjóstholinu og prófanir á lungnastarfsemi framkvæmdar áður en meðferð hefst (sjá einnig kaflann „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Háskammtameðferð með Carmustine Obvius (allt að 600 mg/m²) er aðeins notuð í samsettri meðferð á undan stofnfrumuígræðslu. Svo stórir skammtar geta hækkað tíðni eða alvarleika eiturvekana í lungum, nýrum, lifur, hjarta og meltingarfærum svo og sýkinga og truflana í jafnvægi á blóðsöltum (lítið magn af kalíumi, magnesíumi og fosfati í blóði).

Magaverkir (garnar- og ristilbólga af völdum daufkyrningafæðar) geta komið fram sem meðferðartengd aukaverkun við meðferð ásamt krabbameinslyfjum.

Læknirinn mun ræða við þig um möguleika á lungaskemmdum og um ofnæmisviðbrögð og einkenni þeirra. Ef slík einkenni koma fram skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Carmustine Obvius má ekki nota hjá börnum og unglungum <18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Carmustine Obvius

Lítið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal lyf sem fengin eru án lyfseðils, eins og:

- Fenýtóín, notað við flogaveiki
- Dexametasón, notað sem bólgueyðandi og ónæmisbælandi lyf
- Címetidín, notað við magavandamálum eins og meltingartruflunum
- Dígoxín, notað ef þú ert með óeðlilegan hjartslátt
- Melfalan, krabbameinslyf

Carmustine Obvius með alkóhóli

Magn alkóhóls í þessu lyfi getur breytt áhrifum annarra lyfja.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga og frjósemi

Ekki má nota Carmustine Obvius á meðgöngu því það getur skaðað ófædda barnið. Þess vegna ætti að öllu jöfnu ekki að gefa þunguðum konum lyfið. Ef það er notað er á meðgöngu verður sjúklingurinn að vera meðvitaður um hugsanlega hættu fyrir ófædda barnið. Konum á barneignaraldri er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með lyfinu stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Karlkyns sjúklingar þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Carmustine Obvius stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir meðferð til að koma í veg fyrir að makar þeirra verði þungaðir.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan þú tekur lyfið og í allt að 7 daga eftir meðferð. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Akstur og notkun véla

Carmustine Obvius hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú verður að hafa samband við lækinn áður en þú keyrir eða notar verkfæri eða vélar, þar sem magn alkóhóls í þessu lyfi getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Carmustine Obvius inniheldur etanól (alkóhól)

Þetta lyf inniheldur 2,4 g af alkóhóli (etanóli) í hverju hettuglasi sem jafngildir 25,92 g í hverjum hámarksskammti (10 vol%). Magnið í hámarksskammti (600 mg/m² fyrir sjúkling sem vegur 70 kg) af lyfinu jafngildir 648 ml af bjór eða 259 ml af víni.

Magn alkóhóls í þessu lyfi getur haft áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla. Það er vegna þess að það getur haft áhrif á dómgreind og hve fljótt þú bregst við.

Ef þú ert með flogaveiki eða lifrarsjúkdóm skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Magn alkóhóls í þessu lyfi getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing ef þú notar önnur lyf.

Við meðgöngu skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Ef þú ert með áfengisfíkn skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Carmustine Obvius

Carmustine Obvius er alltaf gefið af heilbrigðisstarfsmanni með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Fullorðnir

Skammtar eru byggðir á læknisfræðilegu ástandi þínu, líkamsstærð og svörun við meðferð. Lyfið er venjulega gefið á a.m.k. 6 vikna fresti. Ráðlagður skammtur af Carmustine Obvius sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður er 150 til 200 mg/m² í bláæð á 6 vikna fresti. Þetta má gefa í stökum skammti eða skipt niður í dagleg innrennsli, eins og 75 til 100 mg/m² tvo daga í röð. Skammtar munu einnig ráðast af því hvort Carmustine Obvius er gefið með öðrum krabbameinslyfjum.

Skammtar verða aðlagðir eftir því hvernig þú svarar meðferðinni.

Ráðlagður skammtur af Carmustine Obvius sem er gefinn í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum á undan ígræðslu blóðmyndandi frumuforvera er 300 – 600 mg/m² í bláæð.

Fylgst verður með blóðkornafjölda hjá þér með tíðu eftirliti til að forðast eitruverkanir á beinmerg og til að aðlaga skammtinn ef þörf krefur.

Aðferð við lyfjagjöf

Eftir blöndun og þynningu er Carmustine Obvius gefið í bláæð með innrennslisgjöf á 1-2 klukkustundum, varið gegn ljósi. Ekki skal gefa innrennslið á minna en einni klukkustund til að forðast sviða og sársauka á stungustaðnum. Fylgst verður með stungustaðnum meðan á lyfjagjöf stendur.

Lengd meðferðarinnar er ákvörðuð af læknum og getur verið mismunandi fyrir hvern sjúkling.

Ef notaður er stærri skammtur af Carmustine Obvius en mælt er fyrir um

Þar sem lækni eða hjúkrunarfræðingur munu gefa þér lyfið, er ólíklegt að þú fái rangan skammt. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur einhverjar áhyggjur af magni lyfsins sem þú fékkst.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi:

Skyndilegt mäs, öndunarerfiðleikar, bólga í augnlokum, andliti eða vörum, útbrot eða kláði (sérstaklega á öllum líkamanum) og yfirliðstilfinning.
Þetta geta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Carmustine Obvius getur valdið eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Síðkomin beinmergsbæling (fækkun blóðkorna í beinmerg) sem getur aukið líkur á sýkingum ef hvítu blóðkornunum hefur fækkað
- Hreyfiglöp (skortur á samhæfingu sjálfráðra vöðvahreyfinga)
- Sundl
- Höfuðverkur
- Skammvinnur roði í auga, þokusýn vegna blæðingar í sjónhimnu
- Lágþrýstingur (blóðþrýstingfall)
- Bláæðabólga (bólga í bláæðum) ásamt verk, þrota, roða og eymslum
- Öndunarfærastjúkdómar (lungnatengdir sjúkdómar) ásamt öndunarerfiðleikum
Þetta lyf getur valdið verulegu (hugsanlega banvænum) lungnaskemmdum. Lungnaskemmdir geta komið fram nokkrum árum eftir meðferð. Láttu lækninn vita án tafar ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum: mæði, viðvarandi hósta, brjóstverk, viðvarandi máttleysi/þreytu.
- Veruleg ógleði og uppköst
- Þegar það er notað á húðina, bólga í húðinni (húðbólga)
- Snerting við húð fyrir slysi getur valdið tímabundinni oflitun (dökkun á svæði á húð eða nöglum).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Bráðahvítblæði og rangvöxtur í beinmerg (óeðlileg þróun í beinmerg). Einkennin geta m.a. verið blæðing frá gómum, beinverkir, sóthiti, tíðar sýkingar, tíðar eða miklar blóðnasir, hnútar á hálsi og þar í kring, í holhöndum, kvið eða nára, fól húð, mæði, máttleysi, þreyta eða almennt minni orka
- Blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna í blóðinu)
- Heilakvilli (sjúkdómur í heila). Einkennin geta m.a. verið vöðvamáttleysi á ákveðnu svæði, erfiðleikar við ákvarðanatöku eða með einbeitingu, ósjálfráðir kippir, skjálfti, erfiðleikar við að tala eða kyngja, krampar
- Lystarleysi
- Hægðatregða
- Niðurgangur
- Bólga í munni og vörum
- Afturkræf eiturvekun á lifur við háskammtameðferð. Þetta getur leitt til hækkaðra gilda lifrarensíma og gallrauða (greint með blóðrannsóknnum)
- Skalli (hárlos)
- Roði í húð
- Viðbrögð á stungustað.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Bláæðateppusjúkdómur (versnandi stíflur í bláæðum) þar sem mjög smáar bláæðar í lifur stíflast. Einkennin geta m.a. verið vökvasöfnun í kvið, miltisstækkun, verulegar blæðingar í vélinda, gulnun húðar og augnhvíta
- Öndunarerfiðleikar vegna trefjunar í millivef lungna (við minni skammta)
- Nýrnnavandamál
- Kvenbrjóstun (brjóstavöxtur hjá körlum).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Vöðvaverkir
- Krampar (flog), þar á meðal síflog
- Vefjaskemmdir vegna leka á stungustað
- Ófrjósemi
- Sýnt hefur verið fram á að karmústín hefur skaðleg áhrif á þroska ófæddra barna
- Óeðlilegt magn af blóðsöltum (og truflanir á jafnvægi í blóðsöltum (lítið magn af kalíumi, magnesíumi og fosfati)).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Carmustine Obvius

Læknirinn eða heilbrigðisstarfsmaður mun geyma lyfið.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið hettuglasið og lykjuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun og þynningu

Eftir blöndun er Carmustine Obvius stöðug í 3 klukkustundir ef hún er geymd í gleríláti og varin gegn ljósi.

Gefa skal lausnina innan 3 klukkustunda eftir að lyfið hefur verið blandað og þynnt. Verja skal lausnina gegn ljósi þar til lyfjagjöf er lokið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Carmustine Obvius inniheldur

- Virka innihaldsefnið er karmústín.
Hvert hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykki, lausn inniheldur 100 mg af karmústíni.
Eftir blöndun og þynningu inniheldur einn ml af lausn 3,3 mg af karmústíni.
- Hjálparefni:
- Stofn: Engin hjálparefni.
- Leysir: Vatnsfrítt etanól.

Lýsing á útliti Carmustine Obvius og pakkingastærðir

Carmustine Obvius er stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Stofninn er hvítt eða næstum hvítt frostþurrkað duft sem kemur í brúnu glerhettuglasi. Leysirinn er litlaus, tær vökvi sem kemur í glærri glerlykju.

Ein pakking af Carmustine Obvius inniheldur eitt hettuglas með 100 mg af stofni og eina lykju með 3 ml af leysi.

Markaðsleyfishafi

Obvius Investment B.V.
De Cuserstraat 93
1081 CN Amsterdam
Holland

Framleiðandi

European Pharma Hub Ltd.
2360 Gyál, 7000/9 hrsz.
Ungverjaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien, Hrvatska, Italia, Κύπρος, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, România, Slovenija, Slovenská republika

Obvius Investment B.V.
The Netherlands

Nederland

BModesto B.V.
Minervaweg 2
NL-8239 DL
Lelystad
Tel: + 31 (0) 320216387
info@bmodesto.com

България, Česká republika, Eesti, Ελλάδα, Ireland, Lietuva, Latvija

Nexcape Pharmaceuticals B.V.
Martinfield Business Centre, 15 Martinfield,
Welwyn Garden City AL7 1HG
United Kingdom
Тел./Tel/Τηλ.: + 44 (0) 2036673070
operations@nexcapepharma.com

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Goldeggasse 7/7
A-1040 Wien
Tel: + 43 (0)13360141
office@ageapharma.com

Danmark, Sverige, Norge, Suomi/Finland, Ísland

Oresund
Sundvaenget 10
2900 Hellerup
Denmark
Tlf: + 45 (0)40763916
info@oresundpharma.com

Polska

Medac GmbH Sp. z o.o.
Oddzial w Polsce
ul. Postepu 21 B
PL-02-676 Warszawa
Tel.: + 48 (0)224300030
contact@medac.pl

Deutschland

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH,
Theaterstrasse 6
D-22880 Wedel
Tel.: + 49 (0)41038006-0
contact@medac.de

Portugal

medac GmbH
Sucursal em Portugal
Alameda António Sérgio no. 22-60. C
P-1495-132 Algés
Tel: + 351 (0) 214107583
geral@medac.pt

España

United Kingdom

Laboratorios Gebro Pharma S. A.
Avenida Tibidabo, 29
E-08022 Barcelona
Tel: + 34 (0)932058686
laboratorios@gebro.es

medac Pharma LLP
Scion House
Stirling University Innovation Park
Stirling FK9 4NF - UK
Tel: + 44 (0) 1786458086
info@medacpharma.co.uk

France

medac SAS
23 rue Pierre Gilles de Gennes
F-69007 Lyon
Tél: + 33 (0)437661470
contact@medac.fr

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Í þessum upplýsingum má finna stutta lýsingu á undirbúningi og/eða meðhöndlun, ósamrýmanleika, skammtastærð lyfsins, ráðstöfunum til eftirlits eða vegna ofskömmunar og blóðrannsóknnum, sem byggðar eru á núverandi samantekt á eiginleikum lyfs.

Carmustine Obvius stofninn fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur engin rotvarnarefni og er í hettuglasi sem er ekki ætlað fyrir marga skammta. Blöndun og þynning skal fara fram við smitgát.

Með því að fylgja ráðlögðum geymsluskilyrðum er mögulegt að forðast allt niðurbrot í óopnuðu hettuglasi fram að fyrningardagsetningunni á umbúðunum.

Frostþurrkaða lyfið inniheldur engin rotvarnarefni og hentar eingöngu til einnar notkunar. Frostþurrkaða duftið getur komið fyrir sem fínt duft, hins vegar getur meðhöndlun valdið því að það komi fyrir sem þyngra og kekkjóttara en frostþurrkaða duftið vegna eðlisfræðilegs óstöðugleika frostþurrkuðu kökunnar. Ef fitukennd filma er til staðar, getur það verið vísbending um bráðnun lyfsins. Slík lyf eru ekki viðurkennd til notkunar vegna hættu á niðurbroti við hitastig sem er hærra en 30°C. Lyfið er ekki lengur nothæft. Ef þú ert ekki viss um hvort lyfið hafi verið við nægilega kaldar aðstæður, skaltu tafarlaust skoða hvert hettuglas í öskjunni. Til staðfestingar skaltu halda hettuglasinu í björtu ljósi.

Blöndun og þynning stofnsins fyrir innrennslisþykkni, lausn

Leysið Carmustine stofninn fyrir innrennslisþykkni, lausn, 100 mg af dufti upp í 3 ml af kælda, sæfða etanólleysinum sem fylgir með í upprunalegu umbúðunum (brúnt glerhettuglas). Carmustine þarf að vera fullkomlega uppleyst í etanóli áður en sæfðu vatni fyrir stungulyf er bætt saman við. Bætið síðan 27 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf við alkóhóllausnina með smitgát. Stofnlausnina, sem er 30 ml, þarf að blanda vandlega. Eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum er lausnin tær, litlaus eða ljósgul stofnlausn.

Stofnlausnina, sem er 30 ml, verður tafarlaust að þynna frekar með því að bæta 30 ml af blönduðu stofnlausninni við annaðhvort 500 ml af glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi, lausn eða 500 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í glerlátum. Þynntu lausnina, sem er 530 ml (þ.e. tilbúnu lausnina) þarf að blanda í a.m.k. 10 sekúndur fyrir gjöf.

Sýrustig (pH) og osmólustyrkur tilbúnu innrennslislausnarinnar eru:

pH 4,0 til 5,0 og 385-397 mOsm/l (ef þynnt með 50 mg/ml glúkósa [5%] stungulyfi, lausn) og pH 4,0 til 6,8 og 370-378 mOsm/l (ef þynnt með 9 mg/ml natríumklóríð [0,9%] stungulyfi, lausn).

Lyfjagjöf

Blönduðu og þynntu lausnina (þ.e. tilbúnu lausnina) skal gefa í bláæð með dreypi á 1-2 klukkustundum og lyfjagjöf skal vera lokið innan 3 klukkustunda frá blöndun/þynningu lyfsins. Við gjöf innrennslislyfsins skal nota innrennslissett sem er úr PVC-fríu pólýetýlenplasti.

Meðan á gjöf lyfsins stendur skal nota viðeigandi glerlát. Enn fremur skal verja tilbúnu lausnina gegn ljósi (t.d. með því að vefja álpappír utan um ílát tilbúnu lausnarinnar) og æskilegt er að halda því við hitastig undir 20 - 22°C þar sem Carmustine brotnar hraðar niður við hærra hitastig.

Við gjöf innrennslislyfsins skal nota innrennslissett sem er úr PVC-fríu pólýetýlenplasti.

Ef Carmustine Obvius er gefið með innrennslislausa á styttri tíma getur það valdið miklum sársauka og sviða á stungustað. Hafa skal eftirlit með stungustaðnum meðan á lyfjagjöf stendur.

Fylgja skal leiðbeiningum um örugga meðhöndlun og förgun æxlishefjandi lyfja.

Skammtar og blóðrannsóknir

Upphafsskammtar

Ráðlagður skammtur af Carmustine Obvius sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður er 150 til 200 mg/m² í bláæð á 6 vikna fresti. Þetta má gefa í stökum skammti eða skipt niður í dagleg innrennsli, eins og 75 til 100 mg/m² tvo daga í röð.

Þegar Carmustine Obvius er notað í samsettri meðferð með öðrum mergbælandi lyfjum eða hjá sjúklingum með rýrar beinmergsbirgðir, skal aðlaga skammta í samræmi við blóðmynd sjúklingsins eins og sýnt er hér á eftir.

Eftirlit og síðari skammtar

Ekki skal endurtaka meðferð með Carmustine Obvius fyrir en þættir blóðsins hafa náð viðunandi gildum á ný (blóðflögur fleiri en 100.000/mm³, hvít blóðkorn fleiri en 4.000/mm³), sem gerist yfirleitt á sex vikum. Framkvæma skal blóðkornatalningu oft og ekki skal endurtaka meðferð fyrir en eftir sex vikur, vegna síðbúinna eiturverkana á blóðmynd.

Aðlaga skal síðari skammta eftir upphafsskammtinn samkvæmt blóðmyndarsvörun sjúklingsins við skammtinum á undan, bæði í einlyfjameðferð og í samsettri meðferð með öðrum mergbælandi lyfjum. Mælt er með eftirfarandi áætlun til leiðbeiningar um skammtaáðlögun:

<i>Lággildi (nadir) eftir fyrri skammt</i>		<i>Hlutfall af fyrri skammti sem gefa skal</i>
<i>Hvít blóðkorn/mm³</i>	<i>Blóðflögur/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%

Í þeim tilvikum þar sem lággildið eftir upphafsskammt fellur ekki í sömu röð fyrir hvít blóðkorn og blóðflögur (t.d. hvít blóðkorn > 4.000 og blóðflögur < 25.000) skal nota gildið sem fékk lægsta hlutfallið af fyrri skammti (t.d. blóðflögur < 25.000, þá skal gefa að hámarki 50% af fyrri skammti).

Engin takmörk eru fyrir á tímalengd meðferðar með karmústíni. Ef æxlið er enn ólæknandi eða ef einhverjar aukaverkanir, alvarlegar eða sem þólast illa, koma fram, verður að stöðva meðferðina með karmústíni.

Undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu blóðmyndandi frumuforvera (HPCT)

Carmustine er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma fyrir HPCT í skömmtum sem nema 300 – 600 mg/m² í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn

Ekki má nota karmústín handa börnum og unglíngum <18 ára.

Aldraðir

Almennt skal gæta varúðar við val á skammti hjá öldruðum sjúklingum, venjulega er byrjað á lægri enda skammtabilsins, sem endurspeglar aukna tíðni skerðingar á lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi og samhliða sjúkdóms eða meðferðar með öðrum lyfjum. Þar sem aldraðir sjúklingar eru líklegri til að hafa skerta nýrnastarfsemi skal gæta varúðar við val á skammti og fylgjast skal með gauksúinarhraðanum og minnka skammtinn í samræmi við hann.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal minnka skammtinn af Carmustine Obvius ef gauksúinarhraðinn er minnkaður.

Samrýmanleiki/ósamrýmanleiki með ílátum

Innrennslislausnin er óstöðug í ílátum úr pólývínýlklóríði. Allt plast sem kemst í snertingu við karmústín innrennslislausnina (t.d. innrennslissett o.fl.) skal vera PVC-frítt pólýetýlenplast, annars þarf að nota glervörur.