

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carmustine Obvius 100 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje carmustinum 100 mg.

Po rekonstituci a naředění (viz bod 6.6) obsahuje 1 ml roztoku carmustinum 3,3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 3 ml bezvodého ethanolu (odpovídající 2,37 g).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok.

Prášek: bílý až téměř bílý prášek nebo lyofilizát.

Rozpouštědlo: bezbarvá čirá tekutina.

pH a osmolarita infuzního roztoku připraveného k použití jsou:

pH 4,0 až 5,0 a 385–397 mosm/l (při naředění v injekčním roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml [5 %]) a

pH 4,0 až 6,8 a 370–378 mosm/l (při naředění v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml [0,9 %]).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karmustin je účinný u těchto maligních novotvarů v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytostatiky a/nebo léčebnými opatřeními (radioterapií, chirurgickým zákrokem):

- tumory mozku (glioblastom, gliomy mozkového kmene, meduloblastom, astrocytom a ependymom), metastázy na mozku,
- sekundární terapie v případě ne Hodgkinského lymfomu a Hodgkinovy choroby,
- nádory gastrointestinálního traktu,
- maligní melanom v kombinaci s jinými cytostatiky
- jako přípravná léčba před autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u maligních hematologických onemocnění (Hodgkinova choroba / ne Hodgkinský lymfom).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Carmustine Obvius musí podávat výhradně specialisté se zkušenostmi v oblasti chemoterapie a pod odpovídajícím lékařským dohledem.

Dávkování

Úvodní dávky

Doporučená dávka přípravku Carmustine Obvius v monoterapii u pacientů bez předchozí léčby je 150 až 200 mg/m² intravenózně každých 6 týdnů. Lze jej podávat jako jednu dávku nebo rozdělit do denních infuzí jako např. 75 až 100 mg/m² ve dvou po sobě následujících dnech.

Při použití přípravku Carmustine Obvius v kombinaci s jinými myelosupresivními léčivými přípravky nebo u pacientů s vyčerpanou rezervou kostní dřeně je nutné upravit dávky dle hematologického profilu pacienta, a to na základě níže uvedených doporučení.

Sledování a následné dávky

Cyklus přípravku Carmustine Obvius neopakujte, dokud se cirkulující krevní elementy nevrátí na přijatelné hladiny (trombocyty nad 100 000/mm³, leukocyty nad 4 000/mm³). K tomu dochází obvykle za 6 týdnů. Je zapotřebí provádět časté kontroly krevního obrazu a vzhledem k opožděné hematologické toxicitě není vhodné podávat opakované cykly dříve než za 6 týdnů.

Po úvodní dávce je nutné dávku upravit dle hematologické odpovědi pacienta na předcházející dávku, v monoterapii i v kombinované terapii s jinými myelosupresivními léčivými přípravky. Při upravování dávky doporučujeme následující postup:

Tabulka 1

<i>Nejnižší hladina před podáním dávky</i>		<i>Vhodná procentuální koncentrace před podáním dávky</i>
<i>Leukocyty/mm³</i>	<i>Trombocyty/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 %

Pokud minimální hladina po úvodní dávce nepoklesne do stejné řady pro leukocyty a trombocyty (např. leukocyty >4 000 a trombocyty <25 000), použijte hodnotu uvedenou pro nejnižší procentuální koncentraci před dávkou (např. u hladiny trombocytů <25 000 podejte maximálně 50 % předchozí dávky).

Délka léčby karmustinem není omezena. Pokud tumor nebude reagovat nebo pokud se objeví závažné nebo netolerované nežádoucí účinky, terapii karmustinem je nutné ukončit.

Přípravná léčba před HPCT

Karmustin se podává pacientům s maligním hematologickým onemocněním před HPCT v kombinaci s ostatními chemoterapeutiky v dávce 300–600 mg/m² i.v..

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Karmustin je u dětí a dospívajících do 18 let kontraindikován (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Obecně platí, že při výběru dávky u staršího pacienta je třeba postupovat opatrně. Začněte dávkou na nižším konci dávkového rozmezí vzhledem k vyšší prevalenci snížené funkce jater, ledvin nebo srdce. Zvažte další onemocnění nebo terapii jinými léčivými přípravky. Jelikož u starších pacientů existuje vyšší prevalence snížených ledvinových funkcí, je třeba dávat pozor při výběru dávky, rychlost glomerulární filtrace má být monitorována a podle toho snížena dávka.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné dávku přípravku Carmustine Obvius snížit, pokud mají sníženou glomerulární filtraci.

Způsob podání

Přípravek Carmustine Obvius je určen k intravenóznímu podání po rekonstituci a dalším naředění.

Po rekonstituci prášku dodávaným rozpouštědlem je třeba přidáním dalších 27 ml vody připravit roztok k injekčnímu podání. Rekonstituce a ředění dle doporučení poskytnou průhledný bezbarvý až lehce nažloutlý kompletní roztok, který je nutné dále naředit 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Výsledný infuzní roztok připravený k použití podejte okamžitě intravenózní infuzí během jedné až dvou hodin. Roztok chraňte před světlem. Infuzi nepodávejte rychleji než během jedné hodiny, v opačném případě dojde k pálení a bolesti v oblasti injekční aplikace. Během podávání sledujte oblast injekční aplikace.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty nitrosomočoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

závažný útlum kostní dřeně

závažná (terminální) porucha funkce ledvin

děti a dospívající

kojení

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Plicní toxicita charakterizovaná plicními infiltráty a/nebo fibrózou byla hlášena s frekvencí do 30 %. Může se rozvinout během 3 let terapie a zdá se být provázaná s dávkou u kumulativních dávek 1 200 až 1 500 mg/m². Je spojená se zvýšenou pravděpodobností plicní fibrózy. Rizikové faktory zahrnují kouření, přítomnost respiračního onemocnění, preexistující radiografické anomálie, následné nebo souběžné ozařování hrudníku a kombinaci s jinými látkami, které způsobují postižení plic. Je nutné provést vyšetření výchozí úrovně plicních funkcí a skiagram hrudníku, s následným častým sledováním plicních funkcí. Zvláště jsou ohroženi pacienti s výchozí úrovní nižší než 70 % predikované usilovné vitální kapacity (FVC) nebo difuzní kapacity oxidu uhelnatého (DLCO).

U žen bylo při léčbě přípravky léčebnými režimy a HPCT nahlášeno zvýšené riziko plicní toxicity. Dosud bylo popsáno zvýšené riziko u vlastní léčby včetně přípravných léčebných režimů bez karmustinu (např. celotělové ozařování nebo busulfan-cyklofosfamid) nebo s karmustinem (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin a melfalan nebo CBV: cyklofosfamid, karmustin a etoposid).

Prokázalo se, že vysokodávková léčba karmustinem (zejména v dávce 600 mg/m²) před transplantací hematopoetických kmenových buněk zvyšuje riziko výskytu a závažnosti plicní toxicity. Proto je třeba u pacientů s dalšími riziky plicní toxicity zvážit použití karmustinu oproti těmto rizikům.

U vysokodávkové léčby karmustinem vzrůstá riziko a závažnost infekcí, srdeční, jaterní, gastrointestinální a ledvinové toxicity, onemocnění nervového systému a elektrolytových abnormalit (hypokalemie, hypomagnezemie a hypofosfatemie).

Pacienti s komorbiditami a zhoršeným stavem onemocnění jsou vystaveni vyššímu riziku výskytu nežádoucích účinků. To je třeba respektovat zejména u starších pacientů.

Jaterní a ledvinové funkce je nutné zkontrolovat před terapií a v jejím průběhu je pravidelně sledovat (viz bod 4.8).

Při léčbě chemoterapeutiky může dojít k výskytu neutropenické enterokolitidy jako nežádoucího účinku souvisejícího s léčbou.

Karmustin je kancerogenní u potkanů a myši v dávkách nižších než doporučená dávka u člověka (dle plochy povrchu těla) (viz bod 5.3).

Toxicita pro kostní dřeň je častým a závažným toxickým nežádoucím účinkem karmustinu. Po dobu minimálně 6 týdnů od podání dávky je nutná častá kontrola krevního obrazu. V případě snížené hladiny cirkulujících trombocytů, leukocytů nebo erytrocytů v důsledku předchozí chemoterapie nebo z jiných příčin je nutné dávku upravit (viz tabulka 1, bod 4.2). Během terapie je nutné pravidelně kontrolovat a sledovat jaterní, ledvinové a plicní funkce (viz bod 4.8). Dávky přípravku Carmustine Obvius neopakujte dříve než jednou za 6 týdnů. Toxicita karmustinu pro kostní dřeň je kumulativní a tudíž je nutné na základě minimálních hodnot krevního obrazu po předchozích dávkách zvážit úpravu dávky (viz bod 4.2).

Přímé podávání karmustinu do a. carotis je považované za experimentální postup a je spojeno s oční toxicitou.

Dávka 600 mg/m² tohoto léčivého přípravku podávaná dospělému o tělesné hmotnosti 70 kg má za následek expozici ethanolu v hodnotě 370 mg/kg, což může způsobit nárůst koncentrace alkoholu v krvi na přibližně 61,7 mg/100 ml. Pro srovnání, u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml. Současné podávání s léčivými přípravky s obsahem např. propylenglykolu nebo ethanolu může vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky. Protože tento léčivý přípravek se obvykle podává pomalu v průběhu 6 hodin, účinky alkoholu mohou být sníženy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Fenytoin a dexamethason

Při kombinaci s chemoterapeutickými léčivými přípravky je nutné očekávat sníženou aktivitu antiepileptik.

Cimetidin

Konkomitantní použití s cimetidinem vede k opožděnému závažnému suspektnímu zvýšenému toxickému účinku karmustinu (vzhledem k inhibici metabolismu karmustinu).

Digoxin

Konkomitantní použití s digoxinem vede k opožděnému střednímu suspektnímu sníženému účinku digoxinu (vzhledem ke sníženému vstřebávání digoxinu).

Melfalan

Konkomitantní použití s melfalanem zvyšuje riziko plicní toxicity.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / mužská a ženská antikoncepce

Ženy mají používat účinnou antikoncepci, aby neotěhotněly během terapie ani po dobu nejméně 6 měsíců po skončení léčby.

Pacienty mužského pohlaví je třeba poučit, že během léčby karmustinem a po dobu nejméně 6 měsíců po jejím skončení mají používat adekvátní antikoncepční prostředky.

Těhotenství

Karmustin není vhodné podávat těhotným pacientkám. Bezpečnost použití v těhotenství nebyla potvrzena a je tudíž nutné pečlivě zvážit výhody ve srovnání s rizikem toxicity. V dávkách odpovídajících lidské je karmustin embryotoxický pro potkany a králíky a teratogenní pro potkany (viz bod 5.3). Při použití přípravku Carmustine Obvius během těhotenství nebo jestliže pacientka otěhotní při používání (podávání) přípravku Carmustine Obvius, je pacientku nutno informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se karmustin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Carmustine Obvius je kontraindikován během kojení a až 7 dní po terapii (viz bod 4.3).

Fertilita

Karmustin může ovlivňovat fertilitu mužů. Je třeba je poučit o potenciálním ohrožení fertility a doporučit jim před terapií karmustinem vyhledat specialistu na fertilitu / plánování rodiny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Carmustine Obvius nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebo je tento vliv zanedbatelný. Bude však nutné vzít v úvahu možnost, že množství alkoholu v těchto léčivých přípravcích může narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Tabulka uvádí nežádoucí účinky hlášené během léčby tímto léčivým přípravkem, které však nemusí mít kauzální vztah s léčivým přípravkem. Jelikož se klinická hodnocení provádějí za velice specifických podmínek, pozorovaná incidence nežádoucích účinků nemusí odpovídat výskytu v klinické praxi. Nežádoucí účinky jsou obvykle zařazeny, pokud byly v monografii přípravku nebo pivotních klinických hodnoceních hlášeny u více než 1 % pacientů a/nebo jsou považovány za klinicky důležité. Když jsou k dispozici placebem kontrolovaná klinická hodnocení, nežádoucí účinky jsou zařazeny, pokud je jejich incidence o ≥ 5 % vyšší v léčené skupině.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky karmustinu uvedené dle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a konvencích pro incidenci s klesající závažností: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé kategorie frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinky
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Akutní leukémie, dysplazie kostní dřeně – po dlouhodobém používání.

Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Myelosuprese.
	Časté	Anémie.
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Ataxie, závratě, bolest hlavy.
	Časté	Encefalopatie (vysokodávková terapie a omezující dávku).
	Není známo	Bolest svalů, status epilepticus, epileptický záchvat, záchvat typu grand mal.
Poruchy oka	Velmi časté	Oční toxicity, přechodné zarudnutí spojivky a rozmazané vidění kvůli sítnicovému krvácení.
Srdeční poruchy	Velmi časté	Hypotenze, kvůli alkoholu obsaženému v rozpouštědlu (vysokodávková terapie).
	Není známo	Tachykardie.
Cévní poruchy	Velmi časté	Flebitida.
	Vzácné	Venookluzivní onemocnění (vysokodávková terapie).
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Plicní toxicita, intersticiální fibróza (u dlouhodobé terapie a kumulativní dávky)* Pneumonitida.
	Vzácné	Intersticiální fibróza (s nižšími dávkami).
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Emetogenní potenciál. Nauzea a zvracení – závažné
	Časté	Anorexie, zácpa, průjem, stomatitida.
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita, reverzibilní, rozvíjející se až 60 dní po podání (vysokodávková terapie a omezující dávku), s následujícími příznaky: - bilirubin, reverzibilní zvýšení, - alkalická fosfatáza, reversibilní zvýšení, - AST (SGOT), reversibilní zvýšení.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Dermatitida u topického použití se zlepšuje snížením koncentrace látky ve směsi, hyperpigmentace, přechodná, s náhodným kožním kontaktem.

	Časté	Alopecie, zarudnutí (vzhledem k alkoholu v rozpouštědlu; prodloužení doby podávání <1–2 h), reakce v místě injekčního podání.
	Není známo	Riziko extravazace: působící puchýře.
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Renální toxicita.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné	Gynekomastie.
	Není známo	Infertilita, teratogenita.
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Elektrolytové abnormality (hypokalemie, hypomagnezemie a hypofosfatemie).

* U žen bylo při léčbě přípravnými léčebnými režimy a HPCT hlášeno zvýšené riziko plicní toxicity. Dosud bylo popsáno zvýšené riziko u vlastní léčby včetně přípravných léčebných režimů bez karmustinu (např. celotělové ozařování nebo busulfan-cyklofosfamid) nebo s karmustinem (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin a melfalan nebo CBV: cyklofosfamid, karmustin a etoposid).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Myelosuprese je velice častá a začíná 7 až 14 dní po podání s obnovou 42 až 56 dní po podání. Myelosuprese je spojená s dávkou a kumulativní dávkou, často je bifázická.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Plicní fibróza (s fatálními následky), plicní infiltrace.

Plicní toxicita byla pozorována u až 30 % pacientů. V případech s časným rozvojem plicní toxicity (do 3 let od zahájení léčby) došlo k vzniku plicních infiltrátů a/nebo plicní fibrózy, přičemž některé případy byly fatální. Pacienti byli ve věku 22 měsíců až 72 let. Rizikové faktory zahrnují kouření, respirační onemocnění, preexistující radiografické abnormality, následné nebo souběžné ozařování hrudníku a kombinaci s jinými léčivými látkami, které mohou způsobovat poškození plic. Incidence nežádoucích účinků je pravděpodobně spojena s dávkou; kumulativní dávky 1200–1500 mg/m² byly spojeny se zvýšenou pravděpodobností plicní fibrózy. Během léčby je nutné pravidelně provádět testy plicních funkcí (FVC, DLCO). U pacientů s výchozí úrovní <70 % usilovné vitální kapacity nebo difuzní kapacity oxidu uhelnatého je dle těchto testů riziko vyšší.

U pacientů, kteří dostali karmustin v dětství nebo během dospívání, byly popsány případy plicní fibrózy s extrémně opožděným rozvojem (až 17 let po terapii).

Dlouhodobé sledování 17 pacientů, kteří přežili tumory mozku v dětství, ukázalo, že 8 z nich zemřelo na plicní fibrózu. Ke 2 z těchto 8 úmrtí došlo během prvních 3 let od léčby a k 6 z nich během 8 až 13 let od léčby. Medián věku pacientů, kteří zemřeli v důsledku léčby, byl 2,5 roku (1–12 let), medián věku pacientů dlouhodobě přežívajících na léčbě byl 10 let (5–16 let). Všichni pacienti mladší 5 let v době léčby zemřeli na plicní fibrózu; dávka karmustinu, další dávka vinkristinu ani ozařování páteře nemělo žádný vliv na fatální následek.

Všichni přežívající pacienti v následném sledování měli diagnostikovanou plicní fibrózu. Použití karmustinu u dětí a dospívajících do 18 let je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Plicní toxicita byla po uvedení přípravku na trh prokázána také jako pneumonitida a intersticiální plicní onemocnění. Pneumonitida je popisována u dávek >450 mg/m² a intersticiální plicní onemocnění u dlouhodobé terapie a kumulativní dávky >1 400 mg/m².

Emetogenní potenciál

Emetogenní potenciál je u dávek $>250 \text{ mg/m}^2$ vysoký a u dávek $\leq 250 \text{ mg/m}^2$ vysoký až střední. Nauzea a zvracení jsou závažné a začínají do 2 až 4 hodin od podání, přetrvávají 4 až 6 hodin.

Renální toxicita

Renální toxicita je vzácná, ale objevuje se u kumulativních dávek $<1\ 000 \text{ mg/m}^2$.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Hlavním příznakem intoxikace je myelosuprese. Kromě toho se můžou objevit následující závažné nežádoucí účinky: jaterní nekróza, intersticiální pneumonitida, encefalomyelitida. Není k dispozici specializovaná protilátka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, alkylační látky, deriváty nitrosomočoviny, ATC kód: L01AD01

Mechanismus účinku

Karmustin je cytostatikum nitrosoureového typu bez specifity vůči buněčnému cyklu, které vykazuje několik mechanismů cytotoxicity pro tumory. Jako alkylační činidlo je schopné alkylvat reaktivní místa na nukleoproteinech, čímž interferuje se syntézou DNA a RNA a opravami DNA. Je schopno vytvářet mezivláknové křížení v DNA, což brání replikaci a transkripci DNA. Kromě toho karmustin váže karbamoylové skupiny na lysinové zbytky na proteinech, což vede k ireverzibilní inaktivaci enzymů, včetně glutathionreduktázy. Karbamoylace karmustinu je obecně považována za méně významný faktor účinnosti na tumory než alkylační účinek, ale karbamoylace může inhibovat opravu DNA.

Farmakodynamické účinky

Cytostatické a toxické účinky karmustinu můžou být způsobeny jeho metabolity. Karmustin a spojené nitrosourey jsou ve vodných roztocích nestabilní a prochází spontánní degradací na reaktivní meziproducty, které jsou schopné alkylace a karbamoylace. Alkylační meziproducty jsou pravděpodobně zodpovědné za protinádorový účinek karmustinu. Názory na roli karbamoylačních meziproductů jako mediátorů biologických účinků nitrosourey však nejsou jednotné. Na jednu stranu byla jejich karbamoylační aktivita spojena s cytologickými vlastnostmi jejich výchozích léčiv inhibicí enzymů zajišťujících opravu DNA. Na druhou stranu se objevily hypotézy, že karbamoylační látky můžou mediovat určité toxické účinky karmustinu.

Vzhledem ke svému lipofilnímu charakteru karmustin prochází hematoencefalickou bariérou lehce.

Pediatrická populace

Vzhledem k vysokému riziku plicní toxicity se přípravek Carmustine Obvius nepoužívá u dětí a dospívajících.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

K degradaci intravenózně podaného karmustinu dochází rychle, po 15 minutách není detekovatelná žádná intaktní látka. Vzhledem k dobré rozpustnosti v tucích a absenci ionizace při fyziologickém pH prochází karmustin velice dobře přes hematoencefalickou bariéru. Hladiny radioaktivity v mozkomíšním moku jsou minimálně o 50 % vyšší než hladiny současně naměřené v plazmě. Kinetika karmustinu u lidí je charakterizovaná dvoukomorovým modelem. Po intravenózní infuzi během 1 hodiny klesá plasmatická hladina karmustinu bifázickým způsobem. Poločas α je 1–4 minuty a poločas β 18–69 minut.

Biotransformace

Předpokládá se, že metabolity karmustinu jsou zodpovědné za jeho cytostatické a toxické účinky.

Eliminace

Přibližně 60 až 70 % celkové dávky se vyloučí v moči během 96 hodin a asi 10 % v podobě vydechaného CO₂. U zbytku není eliminace stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karmustin byl embryotoxický a teratogenní u potkanů a embryotoxický u králíků v dávkách odpovídajících lidské dávce. Karmustin ovlivňoval fertilitu potkaních samců v dávkách vyšších než lidská dávka. Karmustin byl na klinicky relevantních dávkových hladinách kancerogenní u potkanů a myši.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Bez pomocných látek.

Rozpouštědlo

Bezvodý ethanol.

6.2 Inkompatibility

Intravenózní roztok není stabilní v polyvinylchloridových nádobách. Všechny plasty přicházející do kontaktu s infuzním roztokem karmustinu (např. infuzní souprava atd.) musí být z polyetylenu bez obsahu PVC. V opačném případě použijte skleněné pomůcky.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po rekonstituci a naředění

Roztok má být podán do 3 hodin po rekonstituci a naředění přípravku. Roztok má být až do konce podání chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku a ampulku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci a dalším ředění léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek

Injekční lahvička z hnědého skla třídy I (50 ml) se světle šedou 20mm bromobutylovou pryžovou zátkou a uzavřená tmavě červeným hliníkovým odtrhovacím krytem.

Rozpouštědlo

Ampulka z čirého skla třídy I (5 ml).

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku se 100 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok a jednu ampulku se 3 ml rozpouštědla.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Karmustin prášek pro koncentrát pro infuzní roztok neobsahuje žádné konzervační látky a není určen k použití jako vícedávková injekční lahvička. Rekonstituce a další ředění mají být prováděny za aseptických podmínek.

Suchý zmrazený přípravek neobsahuje žádné konzervační látky a je vhodný pouze k jednorázovému použití. Lyofilizát může mít vzhled jemného prášku, nicméně manipulace může způsobit, že se v důsledku mechanické nestability lyofilizovaného koláče objeví jako těžší a hrudkovitý lyofilizát než jako práškový lyofilizát.

Přítomnost tenké olejovité vrstvy může ukazovat na tání léčivého přípravku. Takové přípravky nejsou přijatelné k použití vzhledem k riziku teplotních výkyvů více než 30 °C. Tento léčivý přípravek nemá být dále používán. Pokud si nejste jisti, jestli je přípravek adekvátně chlazen, pak byste měli okamžitě zkontrolovat každou injekční lahvičku v krabici. Při kontrole držte injekční lahvičku v jasném světle.

Rekonstituce a ředění prášku pro koncentrát pro infuzní roztok

Rozpusťte karmustin (100 mg prášku) se 3 ml dodávaného sterilního chlazeného rozpouštědla ethanolu v primárním obalu (hnědá skleněná injekční lahvička). Karmustin musí být úplně rozpuštěn v ethanolu před přidáním sterilní vody pro injekci.

Poté do roztoku alkoholu asepticky přidejte 27 ml sterilní vody pro injekci. 30 ml zásobního roztoku je třeba pečlivě promíchat. Rekonstitucí, provedenou dle doporučení, se vytvoří čirý, bezbarvý až světle žlutý zásobní roztok.

30 ml zásobního roztoku je nutné ihned naředit přidáním 30 ml zásobního roztoku buď do 500 ml 5% roztoku glukózy nebo do 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) ve skleněných nádobách. 530 ml naředěného roztoku (tzn. roztok připravený k použití) se má před podáním minimálně 10 sekund míchat. Roztok připravený k použití se má podávat během 1 až 2 hodin a podání má být dokončeno dříve než 3 hodiny od rekonstituce přípravku.

Podávání infuze má být prováděno za použití PE infuzní soupravy bez obsahu PVC.

Během podávání léčivého přípravku je nutné použít vhodnou skleněnou nádobu. Dále musí být roztok připravený k použití chráněn před světlem (např. použitím Al fólie k obalení kolem nádoby s roztokem připraveným k použití), ideálně jej udržujte při teplotě pod 20 °C až 22 °C, jelikož karmustin se při vyšších teplotách rychleji rozkládá.

Infuzní podání přípravku Carmustine Obvius za dobu kratší než 1 hodina může v místě injekce vyvolat intenzivní bolest a pálení (viz bod 4.2).

Musí být dodrženy pokyny pro bezpečné zacházení a likvidaci cytostatik.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA EU/1/18/1278/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 7. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.