

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Carmustine Obvius 100 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s práškom na infúzny koncentrát obsahuje 100 mg karmustínu.

Po rekonštitúcii a riedení (pozri časť 6.6) obsahuje jeden ml roztoku 3,3 mg karmustínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá ampulka rozpúšťadla obsahuje 3 ml bezvodého etanolu (čo je ekvivalent 2,37 g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát.

Prášok: biely až takmer biely prášok alebo lyofilizát.

Rozpúšťadlo: bezfarebná číra tekutina.

pH a osmolarita infúzných roztokov pripravených na použitie sú:

pH 4,0 až 5,0 a 385 – 397 mOsm/l (ak sa riedi v injekčnom roztoku glukózy 50 mg/ml [5 %]) a

pH 4,0 až 6,8 a 370 – 378 mOsm/l (ak sa riedi v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml [0,9 %]).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karmustín je účinný pri uvedených malígnych novotvaroch ako monoterapia alebo v kombinácii s inými antineoplastickými liekmi a/alebo inými terapeutickými opatreniami (rádioterapia, chirurgický zákrok):

- nádory mozgu (glioblastóm, gliómy na mozgovom kmeni, meduloblastóm, astrocytóm a ependymóm), metastázy v mozgu,
- sekundárna terapia non-Hodgkinovho lymfómu a Hodgkinovej choroby,
- nádory gastrointestinálneho traktu,
- malígny melanóm v kombinácii s inými antineoplastickými liekmi
- ako prípravná liečba pred autológou transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) pri malígnych hematologických chorobách (Hodgkinova choroba / non-Hodgkinov lymfóm).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Carmustine Obvius môžu podávať len špecialisti so skúsenosťami v oblasti chemoterapie a pod vhodným lekársym dohľadom.

Dávkovanie

Úvodné dávky

Odporúčaná dávka lieku Carmustine Obvius v monoterapii u pacientov bez predchádzajúcej liečby je 150 až 200 mg/m², ktorá sa podáva intravenózne každých 6 týždňov. Môže sa podať ako jedna dávka alebo rozdelená na denné infúzie, napríklad 75 až 100 mg/m², počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

Ak sa liek Carmustine Obvius používa v kombinácii s inými myelosupresívnymi liekmi alebo u pacientov s vyčerpanou rezervou kostnej drene, dávky sa majú upraviť podľa hematologického profilu pacienta, ako je to uvedené ďalej.

Monitorovanie a nasledujúce dávky

Cykly liečby liekom Carmustine Obvius sa nemá opakovať, kým sa cirkulujúce krvné elementy nevrátia na prijateľné hladiny (krvné doštičky nad 100 000/mm³, leukocyty nad 4 000/mm³), k čomu dochádza zvyčajne do šiestich týždňov. Krvný obraz sa má pravidelne sledovať a liečebné cykly sa nemajú opakovať skôr ako uplynie šesť týždňov z dôvodu oneskorenej hematologickej toxicity.

Dávky nasledujúce po úvodnej dávke sa majú upraviť podľa hematologickej odpovede pacienta na predchádzajúcu dávku, a to v prípade monoterapie, ako aj pri kombinovanej terapii s inými myelosupresívnymi liekmi. Nasledujúca schéma je navrhnutá ako návod na úpravu dávkovania:

Tabuľka 1:

<i>Nadir po predchádzajúcej dávke</i>		<i>Percento predchádzajúcej dávky, ktorá sa má podať</i>
<i>Leukocyty/mm³</i>	<i>Krvné doštičky/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%

V prípadoch, ak sa najnižšia hladina po úvodnej dávke neobjavuje v rovnakom riadku pre leukocyty a krvné doštičky (napr. leukocyty > 4 000 a krvné doštičky < 25 000), má sa použiť hodnota uvádzajúca najnižšie percento predchádzajúcej dávky (napr. ak sú krvné doštičky < 25 000, má sa podať maximálne 50 % predchádzajúcej dávky).

Neexistujú žiadne obmedzenia týkajúce sa trvania liečby karmustínom. V prípade, že nádor ostane nevyliciteľný alebo sa objavia závažné alebo netolerovateľné nežiaduce reakcie, liečba karmustínom sa musí ukončiť.

Prípravná liečba pred HPCT

Karmustín sa podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami pacientom s malígnymi hematologickými chorobami pred HPCT v dávke 300 – 600 mg/m² intravenózne.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Karmustín je kontraindikovaný u detí a dospelých vo veku < 18 rokov (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Vo všeobecnosti sa dávka pre staršieho pacienta má vyberať opatrne. Vzhľadom na vyšší výskyt zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca sa zvyčajne začína najnižšou dávkou v rozpätí dávkovania a berie sa do úvahy súběžné ochorenie alebo liečba inými liekmi. Keďže u starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť výskytu zníženej funkcie obličiek, pri výbere dávky treba

postupovať opatrne, má sa sledovať rýchlosť glomerulárnej filtrácie a dávka sa má podľa toho znížiť.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa dávka lieku Carmustine Obvius má znížiť, ak je znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie.

Spôsob podávania

Carmustine Obvius je určený na intravenózne použitie po rekonštitúcii a ďalšom riedení.

Po rekonštitúcii prášku s dodaným rozpúšťadlom sa pripraví roztok tak, že sa pridá ďalších 27 ml vody na injekcie. Podľa pokynov na rekonštitúciu a riedenie vznikne číry bezfarebný až svetložltý zásobný roztok, ktorý sa musí ďalej riediť s 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo s injekčným roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %).

Výsledný infúzny roztok pripravený na použitie sa má okamžite podať intravenóznym kvapkaním počas jednej až dvoch hodín a má sa zabezpečiť ochrana pred svetlom. Infúzia má trvať aspoň jednu hodinu, v opačnom prípade to vedie k páleniu a bolesti v oblasti vpichu. Oblasť vpichu sa má počas podávania monitorovať.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na iné deriváty nitrózomocoviny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná depresia kostnej drene

Závažná porucha funkcie obličiek (konečné štádium)

Deti a dospievajúci

Dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pľúcna toxicita charakterizovaná pľúcnyimi infiltrátmi a/alebo fibrózou bola hlásená s frekvenciou v rozsahu do 30 %. Môže sa vyskytnúť v priebehu 3 rokov terapie a zdá sa, že ide o dávku, ktorá súvisí s kumulatívnymi dávkami 1 200 až 1 500 mg / m² spojenými so zvýšenou pravdepodobnosťou pľúcnej fibrózy. Rizikové faktory zahŕňajú fajčenie, prítomnosť respiračného ochorenia, existujúce rádiografické abnormality, sekvenčné alebo súbežné ožarovanie hrudníka a súvislosť s inými látkami, ktoré spôsobujú poškodenie pľúc. Východiskové štúdie stavu pľúcnych funkcií a röntgenové vyšetrenie hrudníka sa majú vykonávať spolu s častými skúškami pľúcnych funkcií počas liečby. Zvlášť ohrození sú pacienti s východiskovou úrovňou nižšou ako 70 % predpokladanej nútenej vitálnej kapacity (FVC) alebo difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO).

Po liečbe s prípravnými režimami a HPCT bolo hlásené zvýšené riziko pľúcnych toxicít u žien. Až doposiaľ je toto zvýšené riziko uvádzané pre liečbu samotnú vrátane prípravných režimov bez karmustínu (napr. TBI alebo busulfán-cyklofosfamid) alebo s karmustínom (BEAM: karmustín, etopozid, cytarabín a melfalán alebo CBV: cyklofosfamid, karmustín a etopozid).

Ukázalo sa, že vysokodávková terapia karmustínom (najmä dávkou 600 mg/m²) pred transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek zvyšuje riziko výskytu a závažnosť pľúcnych toxicít. U pacientov s ďalšími rizikami výskytu pľúcnych toxicít sa preto musí použitie karmustínu zvážiť v porovnaní s rizikami.

Po vysokodávkovej terapii karmustínom sa zvyšuje riziko výskytu a závažnosť infekcií, srdcovej, pečenej, gastrointestinálnej a renálnej toxicity, chorôb nervového systému a neobvyklých hladín elektrolytov (hypokaliémia, hypomagnezémia a hypofosfatémia).

Pacienti s komorbiditami a horším stavom chorôb majú vyššie riziko výskytu nežiaducich udalostí. Túto skutočnosť je potrebné rešpektovať najmä u starších pacientov.

Funkcia pečene a obličiek sa má pred liečbou skontrolovať a počas liečby pravidelne sledovať (pozri časť 4.8).

Po liečbe chemoterapeutikami sa ako nežiaduca udalosť súvisiaca s terapiou môže vyskytnúť neutropenická enterokolitída.

Karmustín je u potkanov a myší karcinogénny pri dávkach nižších ako je odporúčaná dávka pre ľudí podľa plochy povrchu tela (pozri časť 5.3).

Toxicita kostnej drene je bežná a je závažnou toxickou nežiaducou reakciou karmustínu. Najmenej šesť týždňov po podaní dávky sa má často sledovať kompletný krvný obraz. V prípade zníženého počtu cirkulujúcich krvných doštičiek, leukocytov alebo erytrocytov buď v dôsledku predchádzajúcej chemoterapie alebo z inej príčiny, sa má dávka upraviť (pozri tabuľku 1, časť 4.2). Funkcia pečene, obličiek a pľúc sa má počas liečby pravidelne kontrolovať a monitorovať (pozri časť 4.8). Dávky lieku Carmustine Obvius sa nemajú opakovať častejšie ako každých šesť týždňov. Toxicita karmustínu pre kostnú dreň je kumulatívna, a preto je potrebné zvážiť úpravu dávkovania na základe najnižších hodnôt krvného obrazu po predchádzajúcich dávkach (pozri časť 4.2).

Priame podanie karmustínu do krčnej tepny sa považuje za experimentálny postup a je spojené s očnou toxicitou.

Dávka 600 mg/m² tohto lieku podaná dospelému s hmotnosťou 70 kg by viedla k expozícii 370 mg/kg etanolu, čo môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (BAC) asi o 61,7 mg/100 ml. Pre porovnanie, ak dospelý vypije pohár vína alebo 500 ml piva, bude mať hodnotu BAC asi 50 mg/100 ml. Súčasné podávanie s liekmi obsahujúcimi napr. propylénglykol alebo etanol môže viesť k akumulácii etanolu a vyvolať nežiaduce účinky. Vzhľadom na to, že tento liek sa obvykle podáva pomaly počas 6 hodín, účinky alkoholu môžu byť nižšie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Fenytoín a dexametazón

V kombinácii s chemoterapeutickými liekmi sa musí očakávať znížená aktivita antiepileptických liekov.

Cimetidín

Súbežné použitie s cimetidínom vedie k oneskorenému závažnému suspektnému zvýšenému toxickému účinku karmustínu (v dôsledku inhibície metabolizmu karmustínu).

Digoxín

Súbežné použitie s digoxínom vedie k oneskorenému stredne závažnému suspektnému zníženiu účinku digoxínu (v dôsledku zníženej absorpcie digoxínu).

Melfalan

Súbežné použitie s melfalanom vedie k zvýšenému riziku pľúcnej toxicity.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy majú používať účinnú antikoncepciu, aby neotehotneli počas liečby a aspoň 6 mesiacov po liečbe.

Mužských pacientov treba poučiť o tom, aby používali primerané antikoncepčné prostriedky počas liečby karmustínom a aspoň 6 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Karmustín sa nemá podávať tehotným pacientkam. Bezpečné použitie v tehotenstve nebolo stanovené, a preto musí byť dôkladne zvážený prínos oproti riziku toxicity. Ak sa karmustín podáva v dávkach zodpovedajúcich dávkam u ľudí, u potkanov a králikov je embryotoxický a u potkanov je teratogénny (pozri časť 5.3). Ak sa liek Carmustine Obvius podáva počas tehotenstva, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby liekom Carmustine Obvius, musí byť upozornená na možné riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa karmustín/metabolity vylučujú do materského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Carmustine Obvius je kontraindikovaný počas dojčenia a až sedem dní po liečbe (pozri časť 4.3).

Fertilita

Karmustín môže poškodiť plodnosť u mužov. Mužských pacientov treba poučiť o potenciálnom riziku neplodnosti a odporučiť im, aby pred liečbou karmustínom vyhľadali odborné poradenstvo zamerané na plodnosť/plánovanie rodiny.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Carmustine Obvius nemá žiadny vplyv alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Musí sa však vziať úvahy možnosť, že množstvo alkoholu v tomto farmaceutickom lieku môže narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili počas liečby týmto liekom, nemusia mať však nevyhnutne príčinnú súvislosť s týmto liekom. Pretože klinické skúšky sa vykonávajú za veľmi špecifických podmienok, pozorovaná frekvencia nežiaducich reakcií nemusí zodpovedať frekvenciám pozorovaným v klinickej praxi. Nežiaduce reakcie sú zvyčajne zahrnuté, ak boli v monografii výrobku alebo v pivotných štúdiách hlásené u viac ako 1 % pacientov a/alebo boli označené za klinicky významné. Ak sú k dispozícii placebom kontrolované skúšania, nežiaduce reakcie sú zahrnuté, ak je výskyt o $\geq 5\%$ vyšší v liečebnej skupine.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tejto tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie karmustínu podľa tried orgánových systémov MedDRA a ustálená frekvencia uvedená v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu): V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduce reakcie
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	časté	akútne leukémia, dysplázia kostnej drene – po dlhodobom používaní
Poruchy krvi a lymfatického systému		

	veľmi časté	myelosupresia
	časté	anémia
Poruchy nervového systému	veľmi časté	ataxia, závrat, bolesť hlavy
	časté	encefalopatia (vysokodávková terapia a obmedzenie dávky)
	neznáme	svalová bolesť, epileptický stav, záchvat, záchvat typu grand mal
Poruchy oka	veľmi časté	očná toxicita, prechodné sčervenanie spojiviek a rozmazané videnie kvôli krvácaniu sietnice
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté	hypotenzia kvôli obsahu alkoholu v rozpúšťadle (vysokodávková liečba)
	neznáme	tachykardia
Poruchy ciev	veľmi časté	flebitída
	zriedkavé	veno-okluzívne ochorenie (vysokodávková liečba)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	pľúcna toxicita, intersticiálna fibróza (pri predĺženej liečbe a kumulatívnej dávke)* pneumonitída
	zriedkavé	intersticiálna fibróza (s nižšími dávkami)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	emetogénny potenciál nevoľnosť a zvracanie – závažné
	časté	anorexia, zápcha, hnačka, stomatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	časté	hepatotoxicita, reverzibilná, oneskorená až do 60 dní po podaní (vysokodávková liečba a obmedzenie dávky), prejavujúce sa: <ul style="list-style-type: none"> - reverzibilným zvýšením bilirubínu - reverzibilným zvýšením alkalickej fosfatázy - reverzibilným zvýšením SGOT

Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	dermatitída pri lokálnom použití, ktorá sa zmierni, ak sa zníži koncentrácia zloženého lieku, hyperpigmentácia, prechodná, pri náhodnom kontakte s pokožkou
	časté	alopécia, sčervenanie (v dôsledku obsahu alkoholu v rozpúšťadle, zvýšené s časom podávania <1 – 2 h), reakcia v mieste vpichu
	neznáme	riziko extravazácie: pľuzgierotvorný
Poruchy obličiek a močových ciest	zriedkavé	renálna toxicita
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	zriedkavé	gynekomastia
	neznáme	neplodnosť, teratogenéza
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme	neobvyklé hladiny elektrolytov (hypokaliémia, hypomagnezémia a hypofosfatémia)

* Po liečbe s prípravnými režimami a HPCT bolo hlásené zvýšené riziko pľúcnych toxicít u žien. Až doposiaľ je toto zvýšené riziko uvádzané pre liečbu samotnú vrátane prípravných režimov bez karmustínu (napr. TBI alebo busulfán-cyklofosamid) alebo s karmustínom (BEAM: karmustín, etopozid, cytarabín a melfalán alebo CBV: cyklofosamid, karmustín a etopozid).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Myelosupresia

Myelosupresia je veľmi častá a začína pri 7 až 14 dňoch podávania so zotavením 42 až 56 dní po podaní. Myelosupresia je spojená s dávkou a kumulatívnou dávkou a často je dvojfázová.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Pľúcna fibróza (s fatálnym následkom), pľúcna infiltrácia

Pľúcna toxicita sa pozorovala až u 30 % pacientov. Ak sa pľúcna toxicita začala skoro (do 3 rokov od začatia liečby), vznikli pľúcne infiltrácie a/alebo pľúcna fibróza, z ktorých niektoré boli smrteľné. Pacienti boli vo veku od 22 mesiacov do 72 rokov. Medzi rizikové faktory patria fajčenie, respiračné ochorenie, existujúce rádiografické abnormality, sekvenčné alebo súbežné ožarovanie hrudníka, ako aj kombinácia s inými účinnými látkami, ktoré môžu spôsobiť poškodenie pľúc. Výskyt nežiaducich účinkov pravdepodobne súvisí s dávkou; kumulatívne dávky 1 200 – 1 500 mg/m² boli spojené so zvýšenou pravdepodobnosťou pľúcnej fibrózy. Počas liečby sa majú pravidelne vykonávať skúšky funkcie pľúc (FVC, DLCO).

U pacientov, ktorí pri týchto skúškach vykazujú východiskovú hodnotu < 70 % predpokladanej nútenej vitálnej kapacity alebo difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý je riziko vyššie.

U pacientov, ktorí dostávali karmustín v detstve alebo počas dospievania, boli opísané prípady pľúcnej fibrózy s mimoriadne omeškaným nástupom (až 17 rokov po liečbe).

Dlhodobé následné pozorovanie 17 pacientov, ktorí prežili mozgové nádory v detstve, ukázalo, že 8 z nich zomrelo na pľúcnu fibrózu. Dve z týchto 8 úmrtí sa vyskytli počas prvých 3 rokov liečby a 6 z nich sa vyskytlo 8 až 13 rokov po liečbe. Medián veku pacientov, ktorí zomreli počas liečby, bol 2,5 roka (1 – 12 rokov), medián veku pacientov, ktorí dlhodobo prežívali počas liečby bol 10 rokov (5 – 16 rokov). Všetci pacienti mladší ako 5 rokov v čase liečby zomreli na pľúcnu

fibrózu; ani dávka karmustínu ani ďalšia dávka vinkristínu alebo ožarovanie miechy nemali žiadny vplyv na fatálne následky.

Všetkým ostatným osobám, ktoré prežili a boli následne pozorované, bola diagnostikovaná pľúcna fibróza. Použitie karmustínu u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov je kontraindikované, pozri časť 4.3.

Pľúcna toxicita sa prejavila aj vo fáze po uvedení lieku na trh ako pneumonitída a intersticiálne ochorenie pľúc. Pri dávkach > 450 mg/m² sa pozorovala pneumonitída a pri predĺženej liečbe a kumulatívnej dávke > 1 400 mg/m² sa pozorovalo intersticiálne ochorenie pľúc.

Emetogénny potenciál

Emetogénny potenciál je vysoký pri dávkach > 250 mg/m² a vysoký až stredne vysoký Pri dávkach ≤ 250 mg/m². Nevoľnosť a zvracanie sú závažné a začínajú v priebehu 2 – 4 hodín od podania lieku a trvajú 4 – 6 hodín.

Renálna toxicita

Renálna toxicita je zriedkavá, ale vyskytuje sa pri kumulatívnych dávkach < 1 000 mg/m².

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Hlavným príznakom intoxikácie je myelosupresia. Okrem toho sa môžu vyskytnúť tieto závažné nežiaduce reakcie: nekróza pečene, intersticiálna pneumonitída, encefalomyelitída. Špecifické antidotum nie je k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, alkylačné látky, deriváty nitrózomočoviny, ATC kód: L01AD01

Mechanizmus účinku

Karmustín je antineoplastická látka nitrózomočovínového typu bez špecificity voči bunkovému cyklu, ktorá prostredníctvom viacerých mechanizmov vykazuje nádorovú cytotoxicitu. Ako alkylačná látka môže alkylovať reaktívne miesta na nukleoproteínoch, čím interferuje so syntézou DNA a RNA a opravou DNA. Je schopná vytvárať medzireťazcové križenie v DNA, čo zabraňuje replikácii a transkripcii DNA. Okrem toho je známe, že karmustín umožňuje karbamyláciu lyzínových zvyškov na proteínoch, čo vedie k ireverzibilnej inaktivácii enzýmov vrátane glutatiónreduktázy. Karbamylačná aktivita karmustínu sa všeobecne považuje za menej

významný faktor účinnosti na nádory ako alkylačná aktivita, ale karbamylácia môže slúžiť na inhibíciu opravy DNA.

Farmakodynamické účinky

Antineoplastické a toxické účinky karmustínu môžu byť spôsobené jeho metabolitmi. Karmustín a príbuzné deriváty nitrózomocoviny sú vo vodných roztokoch nestabilné a spontánne sa rozkladajú na reaktívne medziprodukty, ktoré sú schopné alkylácie a karbamylácie. Predpokladá sa, že alkylačné medziprodukty sú zodpovedné za protinádorový účinok karmustínu. Názory na úlohu karbamylujúcich medziproduktov ako mediátorov biologických účinkov nitrózomocoviny sa však rozchádzajú. Na jednej strane sa uvádzalo, že ich karbamylačná aktivita prispieva k cytotoxickým vlastnostiam ich východiskových liečiv inhibíciou enzýmov na opravu DNA. Na druhej strane sa objavili hypotézy, že karbamylačné druhy môžu sprostredkovať niektoré toxické účinky karmustínu.

Vzhľadom na svoju lipofilnú povahu karmustín ľahko prechádza hematoencefalickou bariérou.

Pediatričná populácia

Vzhľadom na vysoké riziko pľúcnej toxicity sa liek Carmustine Obvius nemá používať u detí a dospievajúcich.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Karmustín podávaný intravenózne sa rýchlo degraduje a po 15 minútach nie je možné zistiť žiadnu intaktnú látku. Vzhľadom na dobrú rozpustnosť v tukoch a absenciu ionizácie pri fyziologickom pH karmustín veľmi dobre prechádza cez hematoencefalickú bariéru. Úrovnne rádioaktivity v mozgovomiechovom moku sú najmenej o 50 % vyššie ako súbežne namerané hladiny v plazme. Kinetika karmustínu u ľudí sa vyznačuje dvojkomorovým modelom. Po intravenóznei infúzii počas 1 hodiny plazmatická hladina karmustínu klesá dvojfázovým spôsobom. Polčas α je 1 – 4 minúty a polčas β je 18 – 69 minút.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že metabolity karmustínu spôsobujú jeho antineoplastickú a toxickú aktivitu.

Eliminácia

Približne 60 – 70 % celkovej dávky sa vylúči močom počas 96 hodín a približne 10 % v podobe vdychovaného CO₂. Pre zvyšnú časť nie je eliminácia určená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dávkach zodpovedajúcich dávkam u ľudí bol karmustín embryotoxický a teratogénny u potkanov a embryotoxický u králikov. Karmustín v dávkach vyšších ako je dávka u ľudí ovplyvnil fertilitu samčích potkanov. Karmustín bol v klinicky významných dávkach karcinogénny u potkanov a myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Žiadne pomocné látky.

Rozpúšťadlo

Etanol, bezvodý.

6.2 Inkompatibility

Intravenózný roztok nie je stabilný v polyvinylchloridových nádobách. Všetky plasty prichádzajúce do kontaktu s infúznym roztokom karmustínu (napríklad infúzna súprava atď.) majú byť polyetylénové plasty bez obsahu PVC. V opačnom prípade sa majú použiť pomôcky zo skla.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po rekonštitúcii a riedení

Roztok sa má podať do 3 hodín po rekonštitúcii a riedení lieku. Roztok sa má chrániť pred svetlom až do skončenia podávania.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte a prepravujte v chlade (2°C – 8°C).

Injekčnú liekovku a ampulku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok

Hnedá injekčná liekovka z hydrolytického skla typu I (50 ml) so svetlosivou 20 mm bromobutylovou gumovou zátkou, uzatvorená tmavočerveným hliníkovým vyklápacím viečkom.

Rozpúšťadlo

Priehľadná sklenená ampulka typu I (5 ml).

Jedno balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku so 100 mg prášku na infúzny koncentrát a jednu ampulku s 3 ml rozpúšťadla.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok karmustín na infúzny koncentrát neobsahuje konzervačnú látku a nie je určený na použitie ako viacdávková injekčná liekovka. Rekonštitúcia a ďalšie riedenia sa majú uskutočňovať v aseptických podmienkach.

Suchý zmrazený liek neobsahuje žiadne konzervačné látky a je vhodný len na jedno použitie. Lyofilizát môže mať vzhľad jemného prášku. Vzhľadom na mechanickú nestabilitu kusu vysušeného zmrazením sa však pri manipulácii môže zdať ťažší a hrudkovitejší ako práškový lyofilizát. Prítomnosť olejového filmu môže naznačovať tavenie lieku. Takéto lieky nie sú akceptované na použitie z dôvodu rizika výkyvov teploty na viac ako 30 °C. Takýto liek sa nemá ďalej používať. Ak si nie ste istý, či je liek dostatočne chladený, mali by ste ihneď skontrolovať všetky injekčné liekovky v škatuli. Pri kontrole držte liekovku v jasnom svetle.

Rekonštitúcia a riedenie prášku na infúzny koncentrát

Karmustín (100 mg prášok) rozpustíte v 3 ml dodaného sterilného chladeného etanolového rozpúšťadla v primárnom obale (hnedá sklenená liekovka). Pred pridaním sterilnej vody na injekcie sa karmustín musí v etanole úplne rozpustiť.

Potom do roztoku alkoholu asepticky pridajte 27 ml sterilnej vody na injekciu. Zásobný roztok v objeme 30 ml je potrebné dôkladne premiešať. Po rekonštitúcii vykonanej podľa pokynov sa vytvorí číry, bezfarebný až svetložltý zásobný roztok.

Zásobný roztok v objeme 30 ml sa má okamžite riediť jeho pridaním do 500 ml injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo do 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) v sklenenej nádobe. Riedený roztok v objeme 530 ml (t. j. roztok pripravený na použitie) sa má pred podaním miešať minimálne 10 sekúnd. Roztok pripravený na použitie sa má podávať počas – hodín a podávanie sa má dokončiť do 3 hodín po rekonštitúcii.

Podávanie infúzie sa má vykonať pomocou PE infúznej súpravy bez obsahu PVC.

Pri podávaní lieku sa použije nádoba z vhodného skleneného materiálu. Okrem toho roztok pripravený na použitie musí byť chránený pred svetlom (napr. hliníkovou fóliou obtočenou okolo nádoby roztoku pripraveného na použitie) a prednostne uchovávaný pri teplote nižšej ako 20 – 22 °C, pretože karmustín sa pri vyššej teplote rozkladá rýchlejšie.

Ak podávanie infúzie lieku Carmustine Obvius trvá kratšie ako jednu hodinu, v mieste vpichu môže spôsobiť intenzívnu bolesť a pálenie (pozri časť 4.2).

Musia sa dodržiavať pokyny pre bezpečnú manipuláciu a likvidáciu antineoplastických látok.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1278/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19.07.2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>