

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carmustine Accord 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 jeden ml roztoku carmustinum 3,3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička 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: světle žlutý prášek s malým množstvím suchých šupinek, nebo suchá pevná hmota.

Rozpouštědlo: bezbarvá čirá tekutina.

pH a osmolarita infuzního roztoku připraveného k použití jsou:

pH 3,2 až 7,0 [při naředění v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo v injekčním roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %)].

Osmolarita: 340 až 400 mosmol/kg [při naředění v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo v injekčním roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%)].

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karmustin je indikován u dospělých 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), mozkové metastázy,
- sekundární terapie v případě ne Hodgkinovy lymfomy a Hodgkinovy choroby.
- tumory gastrointestinálního traktu.
- maligní melanom při použití v kombinaci s jinými cytostatiky.
- přípravný režim před autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk (SCT) u maligních hematologických onemocnění (hodgkinový/nehodgkinový lymfom).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Úvodní dávky

Doporučená dávka přípravku Carmustine Accord 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 jdoucích dnech.

Při použití přípravku Carmustine Accord v kombinaci s jinými myelosupresivními 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 Accord 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.

Dávky následující po úvodní dávce je nutné upravit dle hematologické odpovědi pacienta na předcházející dávku, a to jak v monoterapii, tak i v kombinované terapii s jinými myelosupresivními přípravky. Při upravování dávků doporučujeme následující postup:

Tabulka 1

<i>Nejnižší hladina před podáním dávky</i>		<i>Procento předchozí dávky, které má být podáno</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 nejnižší 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.

Přípravný režim před SCT

Karmustin se podává v kombinaci s jinými chemoterapeutiky pacientům s hematologickými malignitami před SCT intravenózně v dávce 300-600 mg/m².

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. Začínáte

dávku 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 dávka snížena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávka přípravku Carmustine Accord snížena, pokud mají sníženou glomerulární filtraci.

Způsob podání

Intravenóznímu podání po rekonstituci a dalším naředění.

Rekonstitucí s dodávaným sterilním rozpouštědlem (3ml injekční lahvička) a rozpuštěním sterilní vodou pro injekci (27 ml) se vytvoří nažloutlý zásobní roztok. Tento zásobní roztok se musí dále ředit 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo 500 ml 5% injekčního roztoku glukózy.

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 aplikace.

Návod k rekonstituci a ředění 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
- těžký útlum kostní dřeně
- těžká (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, že souvisí s dávkou a kumulativní dávkou 1 200 až 1 500 mg/m² jsou spojeny 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 poškození 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 plic pro oxid uhelnatý (DLCO).

U žen bylo hlášeno zvýšené riziko plicních toxicit u přípravných režimů a SCT. Dosud bylo toto zvýšené riziko popsáno pro samotnou léčbu, včetně přípravného režimu bez karmustinu (např. TBI nebo busulfan, cyklofosfamid), nebo s karmustinem (BEAM: karmustin, etoposid, cytrabin a melfalan nebo CBV: cyklofosfamid, karmustin a etoposid).

Bylo prokázáno, že léčba vysokými dávkami karmustinu (zejména 600 mg/m²) před transplantací hematopoetických kmenových buněk zvyšuje riziko incidence a závažnosti plicních toxicit. U pacientů s dalšími riziky pro plicní toxicitu je proto třeba zvážit použití

karmustinu oproti jeho rizikům.

Léčba vysokými dávkami karmustinu zvyšuje riziko a závažnost infekcí, srdeční, jaterní, gastrointestinální a renální toxicitu, stejně jako poruchy nervového systému a poruchy elektrolytů (hypokalemie, hypomagnesemie, a hypofosfatemie).

Pacienti s komorbiditami a horším stavem onemocnění mají vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků. To je potřeba 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 Accord neopakujte dříve než každých 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.

Varování k pomocným látkám:

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,37 g alkoholu (ethanolu) v každé lahvičce o objemu 3 ml s rozpouštědlem.

Dávka 600 mg/m² tohoto léčivého přípravku podávaná dospělému o tělesné hmotnosti 70 kg má za následek expozici ethanolu v hodnotě 365,66 mg/kg, což může způsobit nárůst koncentrace alkoholu v krvi na přibližně 60,94 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 1-2 hodin, účinky alkoholu mohou být sníženy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Fenytoin a dexamethason

Při kombinaci s chemoterapeutiky 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 středně silnému 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 stanovena 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 Accord během těhotenství, nebo jestliže pacientka otěhotní při používání přípravku Carmustine Accord, je pacientku nutno informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se karmustin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Carmustine Accord 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 riziku infertility a doporučit jim před terapií karmustinem vyhledat specialistu na fertilitu / plánování rodiny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Carmustine Accord nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Bude však nutné vzít v potaz možnost, že množství alkoholu v tomto přípravku může narušit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Tabulka uvádí nežádoucí účinky hlášené během léčby tímto 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 k přípravku nebo pivotních klinických studiích hlášeny u více než 1 % pacientů, a/nebo jsou považovány za klinicky důležité. Pokud jsou dostupné placebem kontrolované studie, nežádoucí účinky jsou zařazeny, pokud je jejich incidence v léčené skupině o ≥ 5 % vyšší.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky karmustinu uvedené dle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a konvencí 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 každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Není známo	Oportunní infekce (včetně fatálních)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Akutní leukemie, dysplazie kostní dřeně – po dlouhodobém používání.
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie.
	Velmi časté	Myelosuprese.
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Ataxie, závratě, bolest hlavy.
	Časté	Encefalopatie (vysokodávková terapie a omezení dávky).
	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. Nausea a zvracení - závažné
	Časté	Anorexie, zácpa, průjem, stomatitida.
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Reverzibilní hepatotoxicita rozvíjející se až 60 dní po podání (vysokodávková terapie a omezení dávky) s následujícími příznaky: <ul style="list-style-type: none"> - reverzibilní zvýšení bilirubinu, - reversibilní zvýšení alkalické fosfatázy, - reversibilní zvýšení AST

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Dermatitida u topického použití se zlepšuje snížením koncentrace látky v přípravku, přechodná hyperpigmentace po náhodném kožním kontaktu.
	Časté	Alopecie, zrudnutí (vzhledem k obsahu alkoholu v rozpouštědle; 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 režimy a HPCT hlášeno zvýšené riziko plicních toxicit. Dosud bylo popsáno zvýšené riziko pro samotnou léčbu včetně přípravných režimů bez karmustinu (např. TBI 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 za 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 až u 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, existující radiografické abnormality, následné nebo souběžné ozařování hrudníku a kombinaci s jinými léčivými látkami, které mohou způsobovat poškození plic. Incidence nežádoucích účinků pravděpodobně souvisí s dávkou; kumulativní dávky 1 200–1 500 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 plic pro oxid uhelnatý 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 $>450 \text{ mg/m}^2$ a intersticiální plicní onemocnění u dlouhodobé terapie a kumulativní dávky $>1\,400 \text{ mg/m}^2$.

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 specializované antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, alkylační látky, deriváty nitrosomočoviny.

ATC kód: L01AD01

Mechanismus účinku

Karmustin je cytostatická látka nitrosomočovinného typu bez specifického působení vůči buněčnému cyklu, která vykazuje několik mechanismů cytotoxicity pro tumory. Jako alkylační látka je schopná alkylovat reaktivní místa na nukleoproteinech, čímž interferuje se syntézou DNA a RNA a opravami DNA. Je schopna vytvářet meziřetězcové příčné vazby v DNA, což brání replikaci a transkripci DNA. Kromě toho karmustin váže karbamyllové skupiny na lysinové zbytky na proteinech, což vede k ireverzibilní inaktivaci enzymů, včetně glutathionreduktázy. Karbamylace karmustinu je obecně považována za méně významný faktor účinnosti na tumory než alkylační účinek, ale karbamylace může inhibovat opravu DNA.

Farmakodynamické účinky

Cytostatické a toxické účinky karmustinu můžou být způsobeny jeho metabolity. Karmustin a příbuzné nitrosomočoviny jsou ve vodných roztocích nestabilní a spontánně se degradují na reaktivní meziprodukty, které jsou schopné alkylace a karbamylace. Alkylační meziprodukty jsou pravděpodobně zodpovědné za protinádorový účinek karmustinu. Názory na roli karbamylačních meziproduktů jako mediátorů biologických účinků nitrosomočoviny však nejsou jednotné. Na jednu stranu byla jejich karbamylační aktivita spojena s cytologickými

vlastnostmi jejich výchozích léčivých přípravků inhibicí enzymů zajišťujících opravu DNA. Na druhou stranu se objevily hypotézy, že karbamylační látky mohou zprostředkovat některé toxické účinky karmustinu.

Vzhledem ke svému lipofilnímu charakteru karmustin prochází hematoencefalickou bariérou lehce.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

K degradaci intravenózně podaného karmustin 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 člověka je charakterizovaná dvoukomorovým modelem. Po intravenózní infuzi trvající 1 hodinu 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 močí 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 dávce pro člověka. Karmustin ovlivňoval fertilitu potkaních samců v dávkách vyšších než je dávka pro člověka. 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 set 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

2 roky.

Po rekonstituci (rekonstituovaný zásobní roztok)

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného zásobního roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Po naředění (naředěný roztok pro infuzi)

Chemická a fyzikální stabilita roztoku po naředění 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného nebo 5% injekčním roztokem glukózy a uchování ve skleněném nebo polypropylenovém obalu byla prokázána na dobu 4 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C, chráněný před světlem. Tyto roztoky zůstanou také stabilní po dobu 24 hodin** při uchování v chladničce (2 °C – 8 °C) a další 3 hodiny při teplotě 20 °C – 25 °C, chráněné před světlem.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření, rekonstituce a ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Roztok musí být do konce podávání chráněn před světlem.

**24hodinová doba uchování po otevření před použitím konečného naředěného roztoku je celková doba, karmustin je v roztoku včetně doby, kdy je rekonstituován pomocí 3 ml ethanolu a 27 ml vody pro injekci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchování po rekonstituci a dalším ředění léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek

Jantarově hnědá skleněná lahvička (30 ml) uzavřená šedou brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s polypropylenovým víčkem.

Rozpouštědlo

Injekční lahvička z čirého skla (5 ml) uzavřená butylovou pryžovou zátkou potaženou látkou Fluorotec s hliníkovým krytem a polypropylenovým víčkem.

Velikost balení:

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku se 100 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok a 1 injekční lahvičku se 3 ml rozpouštědla.

Balení obsahuje 10 injekčních lahviček se 100 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok a 10 injekčních lahviček se 3 ml rozpouštědla.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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 se musí provádět za aseptických podmínek.

Uchovávání karmustinu při teplotě 28 °C nebo vyšší může vést ke zkapalnění látky, protože karmustin má nízký bod tání (přibližně 28,0 °C až 29,0 °C). Výskyt olejového filmu na dně lahvičky, který je viditelný při kontrole lahvičky v jasném světle, je známkou rozkladu. Znehodnocený přípravek se nesmí použít. V neotevřené injekční lahvičce se mohou objevit ostré šupinky až pevná hmota, ale nesmí se objevit známky rozkladu karmustinu.

Rekonstituce a ředění prášku pro koncentrát pro infuzní roztok

Rozpusťte karmustin (100 mg prášku) se 3 ml dodaného sterilního chlazeného rozpouštědla ethanolu v primárním obalu (hnědá skleněná injekční lahvička). Před přidáním sterilní vody pro injekci musí být karmustin úplně rozpuštěn v ethanolu. Rozpouštění prášku může trvat tři minuty. Poté do roztoku alkoholu asepticky přidejte 27 ml sterilní vody pro injekci. Pečlivě promíchejte 30 ml zásobního roztoku.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml zásobního roztoku 3,3 mg karmustinu v 10% ethanolu a má pH 4,0 - 6,8.

Rekonstitucí, provedenou dle doporučení, se vytvoří nažloutlý zásobní roztok bez viditelných částic

30 ml zásobního roztoku je nutné ihned naředit přidáním 30 ml zásobního roztoku buď do 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo do 500 ml 5% injekčního roztoku glukózy.

Roztok připravený k použití se má podávat po dobu 1 až 2 hodin.

Infuzní podání přípravku Carmustine Accord 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.

Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem zacházet.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/392/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 4. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 9. 2024