

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carmustine MSN 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 100 mg karmustinu.

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

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 žluté vločky nebo ztuhlá hmota

Rozpouštědlo: bezbarvá, čirá tekutina.

pH rekonstituovaného infuzního roztoku je mezi 4,0 až 6,8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karmustin je účinný u následujících 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 Hodgkinského lymfomu a Hodgkinovy choroby;
- jako přípravná léčba před autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u maligních hematologických onemocnění (Hodgkinova choroba / ne Hodgkinský lymfom);
- mnohočetný myelom – v kombinaci s glukokortikoidem, jako je prednison;
- maligní melanom při použití v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Úvodní dávky

Doporučená dávka přípravku Carmustine MSN 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 MSN 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 MSN 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 dávky doporučujeme následující postup:

Tabulka 1

<i>Nejnižší hladina po předchozí dávce</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 předchozí dávky (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 jinými chemoterapeutiky v dávce 300-600 mg/m² intravenózně.

Zvláštní populace

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. Začínajte 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 dávka snížena.

Porucha funkce ledvin

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

Způsob podání

Přípravek Carmustine MSN 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. Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok. Rekonstituovaný

roztok 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. Infuze nemá trvat méně než jednu hodinu, 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
- 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 během léčby. 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 při léčbě přípravky léčebnými režimy a HPCT nahlášeno zvýšené riziko plicní toxicity. Dosud bylo popsáno zvýšené riziko u vlastní léčby včetně přípravých 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).

U pacientů s komorbiditami a zhoršeným stavem onemocnění je vyšší riziko 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 pro 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 v bodě 4.2). Během terapie je nutné pravidelně kontrolovat a sledovat jaterní, ledvinové a plicní funkce (viz bod 4.8).

Dávky přípravku Carmustine MSN neopakujte dříve než každých 6 týdnů. Toxicita karmustinu pro kostní dřeň je kumulativní, a tudíž je nutné na základě nejnižších 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 200 mg/m² tohoto léčivého přípravku podávaná dospělému o tělesné hmotnosti 70 kg má za následek expozici ethanolu v hodnotě 123,4 mg/kg, což může způsobit nárůst koncentrace alkoholu v krvi na přibližně 20,57 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 chemoterapeutickými léčivými přípravky je nutné očekávat sníženou aktivitu antiepileptik.

Cimetidin

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

Digoxin

Konkomitanti použití s digoxinem vede k opožděnému středně silnému suspektnímu sníženému účinku digoxinu (vzhledem ke sníženému vstřebávání digoxinu).

Melfalan

Konkomitanti 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 během terapie a po dobu nejméně 6 měsíců po skončení léčby neotěhotněly.

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

Těhotenství

Karmustin se nemá podávat těhotným pacientkám. Bezpečnost použití v těhotenství nebyla stanovena a je tudíž nutné pečlivě zvážit výhody ve srovnání s rizikem toxicity.

V humáních dávkách je karmustin embryotoxický pro potkany a králíky a teratogenní pro potkany (viz bod 5.3). Při použití přípravku Carmustine MSN během těhotenství nebo jestliže pacientka otěhotní při používání přípravku Carmustine MSN, 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 MSN je kontraindikován během kojení. Kojení nesmí být započato během léčby a až sedm 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 MSN nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. 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

Souhrn bezpečnostního profilu

Tabulka uvádí nežádoucí účinky hlášené během léčby tímto přípravkem, které však s ním nemusí mít kauzální vztah. 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 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	Velmi časté	Myelosuprese.
	Časté	Anémie.
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Ataxie, závrať, 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 krvácení do sítnice.
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	Reverzibilní hepatotoxicita rozvíjející se až 60 dní po podání (vysokodávková terapie a omezení dávky), s následujícími příznaky: - reverzibilní zvýšení bilirubinu, - reversibilní zvýšení alkalické fosfatázy, - reversibilní zvýšení AST (SGOT).
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Dermatitida u topického použití se zlepšuje snížením koncentrace látky v přípravku, přechodná hyperpigmentace po náhodném kožním kontaktu.
	Časté	Alopecie, zarudnutí (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 přípravými 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, existující radiografické abnormality, následné nebo souběžné ozařování hrudníku a kombinaci s jinými léčivými látkami, které mohou způsobovat poškození plic. Incidence nežádoucích účinků je pravděpodobně související 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 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 po léčbě. 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 mg/m² vysoký a u dávek ≤250 mg/m² středně vysoký. 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 mg/m².

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

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 cytostatická látka nitrosomočovinného typu bez specifického působení vůči buněčnému cyklu, která vykazuje několik mechanismů cytotoxicity pro tumory. Jako alkylační látka je schopná alkylvat 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 karbamylové 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 prochází spontánní degradací na reaktivní meziproducty, které jsou schopné alkylace a karbamylace. Alkylační meziproducty jsou pravděpodobně zodpovědné za protinádorový účinek karmustinu. Názory na roli karbamylačních meziproductů jako mediátorů biologických účinků nitrosomočoviny však nejsou jednotné. Na jednu stranu byla jejich karbamylační aktivita spojena s cytologickými vlastnostmi jejich výchozích léčivých látek inhibicí enzymů zajišťujících opravu DNA. Na druhou stranu se objevily hypotézy, že karbamylační látky můžou 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 MSN nesmí používat u dětí a dospívajících.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

K degradaci intravenózně podaného karmustinu dochází rychle, po 15 minutách není detekovatelná žádná intaktní léčivá látka. Vzhledem k dobré rozpustnosti v tucích a absenci ionizace při fyziologickém pH prochází karmustin velice dobře hematoencefalickou bariérou. 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 vydechovaného 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 myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Bez pomocných látek.

Rozpouštědlo

Bezvodý ethanol.

6.2 Inkompatibility

Kompatibilita/Nekompatibilita s nádobami

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

2 roky.

Po rekonstituci a naředění

Po rekonstituci je přípravek Carmustine MSN stabilní po dobu 24 hodin, pokud je uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C) a chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok musí být dále smíchán s 500 ml roztoku chloridu sodného (0,9%) nebo 500 ml roztoku glukózy (5%). Tyto roztoky jsou stabilní až 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) chráněné před světlem a také 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C chráněné před světlem.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek

30ml injekční lahvička z jantarově hnědého skla se šedou brombutylovou pryžovou zátkou, uzavřená hliníkovým odtrhovacím krytem a plastovým diskem.

Rozpouštědlo

5ml injekční lahvička z čirého skla se šedou brombutylovou pryžovou zátkou, uzavřená hliníkovým odtrhovacím krytem a plastovým diskem.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku se 100 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok a jednu injekční lahvičku 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 musí být prováděny za aseptických podmínek.

Suchý zmrazený přípravek neobsahuje žádné konzervační látky a je vhodný pouze k jednorázovému použití. Lyofilizát může mít vzhled suchých vloček nebo suché ztuhlé hmoty. Přítomnost tenké olejovité vrstvy může ukazovat na tání léčivého přípravku. Takové přípravky nejsou přijatelné k použití vzhledem k riziku teplotních výkyvů nad 30 °C při uchovávání. Tento léčivý přípravek nesmí být dále používán. Pokud si nejste jisti, jestli je přípravek adekvátně chlazen, zkontrolujte každou injekční lahvičku v krabici. Při kontrole držte injekční lahvičku v jasném světle.

Rekonstituce a ředění prášku pro koncentrát pro infuzní roztok

Rozpusťte 100 mg lyofilizovaného karmustinu ve 3 ml dodaného sterilního chlazeného rozpouštědla, bezvodého ethanolu, v krabici. Před přidáním sterilní vody musí být karmustin zcela rozpuštěn v bezvodém ethanolu. Poté do alkoholového roztoku 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 nažloutlý roztok.

Před použitím zkontrolujte, zda se v rekonstituovaném roztoku v lahvičce nevytvářejí krystaly. Pokud zpozorujete krystaly, mohou být znovu rozpuštěny zahřátím injekční lahvičky na pokojovou teplotu a zamícháním. Po rekonstituci je přípravek Carmustine MSN stabilní 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud je uchováván ve skleněné nádobě a chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok musí být dále smíchán s 500 ml roztoku chloridu sodného (0,9%) nebo 500 ml roztoku glukózy (5%). Rekonstituovaný a naředěný roztok (tj. roztok připravený k použití) má být před podáním míchán alespoň 10 sekund. Roztok připravený k použití musí být uchováván při pokojové teplotě ve skleněné nebo polypropylenové nádobě, chráněn před světlem a spotřebován do 4 hodin. Tyto roztoky jsou také stabilní po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C chráněné před světlem.

Rekonstituovaný a naředěný roztok (tj. roztok připravený k použití) musí být podán intravenózně a má být podáván intravenózní infuzí po dobu jedné až dvou hodin. Během podávání přípravku musí být použit pouze obal z vhodného skla nebo polypropylenu. Ujistěte se, že použité polypropylenové nádoby neobsahují PVC a DEHP. Karmustin má nízký bod tání (30,5 °C – 32,0 °C). Vystavení tohoto přípravku této nebo vyšší teplotě způsobí, že přípravek zkapalní a v lahvičkách se objeví olejový film. To je známka rozkladu přípravku a lahvičky musí být zlikvidovány.

Infuzní podání přípravku Carmustine MSN za dobu kratší než 1 hodina může v místě injekce vyvolat intenzivní bolest a pálení. Oblast vpichu se má během podávání monitorovat (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

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Malta

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/007/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 5. 2024