

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Carmustine Zentiva 100 mg
prášok a rozpúšťadlo na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok 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 injekčná liekovka s rozpúšťadlom obsahuje 3 ml bezvodého etanolu (čo zodpovedá 2,37 g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na koncentrát na infúzny roztok.

Prášok: svetložltý prášok s malým množstvom sušených vločiek alebo ako suchá tuhá hmota.
Rozpúšťadlo: číra, bezfarebná tekutina.

pH a osmolarita infúzných roztokov pripravených na použitie je:

pH: 4,0 až 6,8 či sa riedi fyziologickým roztokom alebo 5 % roztokom glukózy

Osmolarita: 359 až 382 mOsmol/l (v prípade riedenia v 50 mg/ml [5 %] injekčnom roztoku glukózy)
a 370 až 393 mOsmol/l (v prípade riedenia v 9 mg/ml [0,9 %] injekčnom roztoku chloridu sodného)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karmustín je indikovaný ako paliatívna liečba v monoterapii alebo v zavedenej kombinovanej liečbe s inými schválenými chemoterapeutikami v nasledujúcich prípadoch:

- nádory mozgu - glioblastóm, meduloblastóm, astrocytóm a metastatické nádory mozgu.
- mnohopočetný myelóm – v kombinácii s glukokortikoidom, ako napríklad prednizón.
- Hodgkinova choroba – ako sekundárna liečba v kombinácii s inými schválenými liekmi u pacientov, u ktorých dôjde počas primárnej liečby k relapsu, alebo ktorí nereagujú na primárnu liečbu.
- non-Hodgkinove lymfómy – ako sekundárna liečba v kombinácii s inými schválenými liekmi u pacientov, u ktorých dôjde počas primárnej liečby k relapsu, alebo ktorí nereagujú na primárnu liečbu.
- nádory gastrointestinálneho traktu.
- malígy melanóm pri použití v kombinácii s inými antineoplastickými látkami.
- ako prípravná liečba pred autológou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (stem cell transplantation, SCT) pri malígnych hematologických chorobách (Hodgkinova choroba/non-Hodgkinov lymfóm).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Carmustine Zentiva musia podávať len špecialisti so skúsenosťami v oblasti chemoterapie a pod vhodným lekársym dohľadom.

Dávkovanie

Úvodné dávky

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

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

Monitorovanie a následné dávkovanie

Cykly liečby karmustínom sa nemá opakovať, kým sa hladiny cirkulujúcich krvných častíc nevrátia na prijateľné hladiny (hladina trombocytov vyššia ako 100 000/mm³, hladina leukocytov vyššia ako 4 000/mm³), k čomu dochádza zvyčajne do šiestich týždňov. Krvný obraz sa má pravidelne monitorovať 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 kombinovanej terapie s inými myelosupresívnymi liekmi. Nasledujúca schéma je navrhnutá ako návod na úpravu dávkovania:

Tabuľka č.1

<i>Najnižšia hladina po predchádzajúcej dávke</i>		<i>Percento predchádzajúcej dávky, ktorá sa má podať, %</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 %

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

Prípravná liečba pred SCT

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

Osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka karmustínu znížiť v závislosti od rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Starší ľudia

Vo všeobecnosti sa má dávka u staršieho pacienta 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 súbežné ochorenie alebo liečba inými liekmi.

Keďže u starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť výskytu zníženej funkcie obličiek, pri výbere dávky treba postupovať opatrne, a funkcia obličiek sa má monitorovať a podľa nej znížiť dávka.

Deti a dospelávajúci

Karmustín je kontraindikovaný u detí a dospelávajúcich vo veku <18 rokov (pozri časť 4.3) z dôvodu vysokého rizika výskytu toxických účinkov na pľúca (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

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 alebo myelosupresia.
- Závažná porucha funkcie obličiek (konečné štádium).
- Deti a dospelávajúci.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Toxické účinky na pľúca charakterizované pľúcnymi infiltrátmi a/alebo fibrózou boli hlásené s frekvenciou výskytu do 30 %. Môžu sa vyskytnúť v priebehu 3 rokov liečby. Zdá sa, že frekvencia nežiaducich reakcií súvisí s dávkou, s kumulatívnymi dávkami 1200 až 1500 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 vyšetrenia 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 (forced vital capacity, FVC) alebo difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (carbon monoxide diffusing capacity, DLCO).

U pacientov, ktorí dostávali karmustín v detstve alebo dospelovaní, boli opísané prípady mimoriadne oneskorenej pľúcnej fibrózy (až 17 rokov po liečbe).

Použitie karmustínu u detí a dospelávajúcich vo veku < 18 rokov je kontraindikované, pozri časť 4.3.

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

Po liečbe s prípravnými režimami a SCT 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.

Vysokodávková terapia

Liečba vysokými dávkami karmustínu zvyšuje riziko a závažnosť infekcií, srdcovú, pečennú, gastrointestinálnu a renálnu toxicitu, ako aj poruchy nervového systému a poruchy elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia a hypofosfatémia).

Komorbidity a horší stav ochorenia

Pacienti s komorbiditami a horším stavom ochorenia majú vyššie riziko výskytu nežiaducich udalostí. Toto je dôležité najmä pre starších pacientov.

U potkanov a myši je karmustín pri dávkach nižších ako je odporúčaná dávka pre ľudí podľa plochy povrchu tela karcinogénny.

Toxicita kostnej drene

Oneskorený a kumulatívny výskyt toxických účinkov na kostnú dreň je častým a závažným toxickým nežiaducim účinkom karmustínu. Najmenej šesť týždňov po podaní dávky sa má často kontrolovať kompletný krvný obraz. V prípade zníženého počtu hladín cirkulujúcich trombocytov, leukocytov alebo erytrocytov v dôsledku predchádzajúcej chemoterapie alebo z inej príčiny, sa má dávka upraviť, pozri tabuľku č. 1, časť 4.2. Okrem toho sa má počas liečby karmustínom pravidelne kontrolovať a monitorovať funkcia pečene, obličiek a pľúc (*pozri časť 4.8*). Dávky karmustínu sa nemajú opakovať častejšie ako každých šesť týždňov.

Myelosupresia je veľmi častá a začína 7 až 14 dní po podaní so zotavením 42 až 56 dní po podaní. Myelosupresia je spojená s dávkou a kumulatívnou dávkou a často je dvojfázová. Trombocytopénia je zvyčajne výraznejšia ako leukopénia, ale obidve sú nežiaduce účinky obmedzujúce dávku. Anémia je častá, ale spravidla je menej výrazná.

Toxické účinky karmustínu na kostnú dreň sú kumulatívne, a preto je potrebné zvážiť úpravu dávkovania na základe najnižších hodnôt krvného obrazu po predchádzajúcich dávkach (*pozri časť 4.2*).

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby a najmenej 6 mesiacov po liečbe.

Pacientov mužského pohlavia treba poučiť o tom, aby používali primerané antikoncepčné prostriedky počas liečby karmustínom a aspoň 6 mesiacov po liečbe (*pozri časť 4.6*).

Alkohol

Tento liek obsahuje 0,57 obj % etanolu (alkoholu), t. j. až do 7,68 g na dávku, čo zodpovedá 11,32 ml piva alebo 4,72 ml vína na dávku.

Tieto množstvá pochádzajú z vypočítaného príkladu s 320 mg karmustínu (200 mg/m² na 1,6 m²) rozpusteného v 9,6 ml (sterilný dehydratovaný etanol) a objemu 1 696 ml (*pozri časť 6.6*).

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom. Musí sa vziať do úvahy u vysokorizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov, a môže zhoršiť schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Parenterálne podávanie

Intraarteriálna kompatibilita sa neskúšala. V prípade neúmyselného intraarteriálneho podania je možné očakávať závažné poškodenie tkaniva.

Experimentálne priame podanie injekcie karmustínu do karotickej artérie bolo spojené s toxickými účinkami na zrak.

Počas podávania karmustínu sa môžu vyskytnúť reakcie v mieste podania (pozri časť 4.8). Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča dôkladné sledovanie miesta infúzie kvôli novej infiltrácii počas podávania. V súčasnosti nie je známy špeciálny spôsob ošetrovania extravazácie.

Náhodný kontakt rekonštituovaného infúzneho roztoku s pokožkou spôsobil popáleniny a nadmernú pigmentáciu postihnutých oblastí.

Bola hlásená lokálna toxicita mäkkých tkanív spôsobená extravazáciou karmustínu. Infiltrácia karmustínu môže spôsobiť opuch, bolesť, erytém, pálenie a nekrózu kože.

4.5 Liekové a iné interakcie

Fenytoín a dexametazón

V kombinácii s chemoterapeutikami sa musí očakávať znížený účinok antiepileptík.

Cimetidín

Súbežné použitie vedie k oneskorenému, závažnému, suspektnému, zvýšenému toxickému účinku karmustínu (v dôsledku inhibície metabolizmu karmustínu) alebo zvýšenej myelotoxicite (napr. leukopénia a neutropénia).

Digoxín

Súbežné použitie vedie k oneskorenému, stredne závažnému, suspektnému, zníženému účinku digoxínu (v dôsledku zníženej absorpcie digoxínu).

Melfalán

Súbežné použitie vedie k zvýšenému riziku vzniku toxických účinkov na pľúca.

Trombopénii a leukopénii možno očakávať, keď sa kombinuje s inými myelosupresívnymi liekmi, napr. metotrexát, cyklofosfamid, prokarbazín, chlórmetín (dusíkatý yperit), fluóruracil, vinblastín, aktinomycín (daktinomycín), bleomycín, doxorubicín (adriamycín) – alebo u pacientov, u ktorých je rezerva kostnej drene v dôsledku samotného ochorenia alebo predchádzajúcej liečby znížená.

Existuje možnosť skríženej rezistencie s inými alkylačnými látkami, napr. chlórmetín a cyklofosfamid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby a najmenej 6 mesiacov po liečbe.

Pacientov mužského pohlavia treba poučiť o tom, aby používali primerané antikoncepčné prostriedky počas liečby karmustínom a najmenej 6 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Karmustín sa nemá podávať gravidným pacientkam.

Bezpečné použitie počas gravidity nebolo stanovené, a preto sa musí dôkladne zvážiť prínos oproti riziku toxicity. Karmustín je u potkanov a králikov embryotoxický a u potkanov teratogénny, ak sa

podáva v dávkach zodpovedajúcich dávkam u ľudí. Ak sa karmustín podáva počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby karmustínom, 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 Zentiva je kontraindikovaný počas dojčenia a až sedem dní po liečbe (pozri časť 4.3).

Fertilita

Karmustín môže poškodiť plodnosť u mužov. Pacientov mužského pohlavia 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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch lieku na schopnosť viesť vozidlá a schopnosť obsluhovať stroje.

Musí sa však vziať úvahy možnosť, že množstvo alkoholu v tomto lieku môže narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré sa objavili počas liečby týmto liečivom, nemusia mať však nevyhnutne príčinnú súvislosť s týmto liečivom. 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 lieku 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 ≥ 5 % vyšší v liečebnej skupine.

Vysoká dávka je definovaná ako $>200 \text{ mg/m}^2$

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie karmustínu podľa tried orgánových systémov MedDRA a ustálenej frekvencie uvedenej v poradí klesajúcej závažnosti:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$),

menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$),

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$),

veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$),

neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduce reakcie
Klinicky významné vedľajšie účinky sú uvedené <i>kurzívou</i> .		
Infekcie a nákazy	neznáme	oportúnne infekcie (vrátane fatálnych)

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduce reakcie
Klinicky významné vedľajšie účinky sú uvedené <i>kurzívou</i> .		
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	časté	akútna leukémia, dysplázia kostnej drene; po dlhodobom používaní
	neznáme	sekundárne malignity
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	anémia
	veľmi časté	<i>myelosupresia</i>
Poruchy imunitného systému	neznáme	alergická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme	poruchy elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia a hypofosfatémia)
Poruchy nervového systému	veľmi časté	ataxia, závrat, bolesť hlavy
	časté	encefalopatia (vysokodávková terapia a obmedzenie dávky)
	neznáme	svalová bolesť, status epilepticus, záchvat, tonicko-klonické záchvaty (záchvat typu grand mal)
Poruchy oka	veľmi časté	očná toxicita, prechodné sčervenanie spojiviek a rozmazané videnie, krvácanie do sietnice
	zriedkavé	neuroretinitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté	hypotenzia kvôli obsahu alkoholu v rozpúšťadle (vysokodávková liečba)
	neznáme	tachykardia, bolesť na hrudníku
Poruchy ciev	veľmi časté	flebitída
	zriedkavé	venookluzívne ochorenie (vysokodávková liečba)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	<i>plúcna toxicita¹, intersticiálna fibróza (pri predĺženej liečbe a kumulatívnej dávke* >1400 mg/m²), pneumonitída (pre dávky >450 mg/m²).</i>
	zriedkavé	<i>intersticiálna fibróza (s nižšími dávkami)</i>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	<i>závažná nevoľnosť a vracanie; emetogénny potenciál >250 mg/m² stredne vysoký; začína 2-4 hodiny po podaní a trvá 4-6 hodín</i>
	časté	anorexia, zápcha, hnačka, stomatitída
	zriedkavé	gastrointestinálne krvácanie
	neznáme	neutropenická enterokolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	hepatotoxicita, reverzibilná, oneskorená až do 60 dní po podaní (vysokodávková liečba a obmedzenie dávky), prejavujúce sa: - reverzibilným zvýšením hladiny bilirubínu - reverzibilným zvýšením hladiny alkalického fosfatázy - reverzibilným zvýšením hladiny SGOT
Poruchy kože a podkožného tkaniva	neznáme	<i>riziko extravazácie: pluzgierotvorný</i>
	veľmi časté	dermatitída pri lokálnom použití, ktorá sa zmierni, ak sa zníži koncentrácia zloženého lieku, hyperpigmentácia, prechodná, pri náhodnom kontakte s pokožkou

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduce reakcie
Klinicky významné vedľajšie účinky sú uvedené <i>kurzívou</i> .		
	časté	alopécia, sčervenanie (v dôsledku obsahu alkoholu v rozpúšťadle, zvýšené s časom podávania <1 – 2 h), reakcia v mieste vpichu
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	zlyhanie obličiek, azotémia, pokles objemu obličiek
	zriedkavé	<i>renálna toxicita</i>
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	zriedkavé	gynekomastia
	neznáme	neplodnosť, teratogenéza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	pocit pálenia v mieste vpichu injekcie
	veľmi zriedkavé	tromboflebitída

¹Pulmonálna toxicita sa tiež prejavuje ako pneumonitída a intersticiálna choroba pľúc v období po uvedení na trh.

* 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 7 až 14 dní po podaní so zotavením 42 až 56 dní po podaní. Myelosupresia je spojená s dávkou a kumulatívnou dávkou a často je dvojfázová. Trombocytopenia je všeobecne výraznejšia ako leukopénia, ale obidve sú nežiaduce účinky obmedzujúce dávku. Anémia je častá, ale zvyčajne je menej výrazná.

Poruchy oka

Rýchla intravenózna infúzia môže do 2 hodín spôsobiť krvácanie do spojovky trvajúce približne 4 hodiny.

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 liečivami, ktoré môžu spôsobiť poškodenie pľúc. Výskyt nežiaducich účinkov pravdepodobne súvisí s dávkou; kumulatívne dávky 1200 – 1500 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 dospelujúcich 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 dlhotrvajúcej liečbe a kumulatívnej dávke >1400 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 vracanie sú závažné a začínajú v priebehu 2 – 4 hodín po podaní lieku a trvajú 4 – 6 hodín.

Renálna toxicita

Renálna toxicita je zriedkavá, ale vyskytuje sa pri kumulatívnych dávkach <1000 mg/m². Po vysokých kumulatívnych dávkach a po dlhodobej liečbe karmustínom a príbuznými derivátmi nitrózomočoviny boli hlásené renálne zmeny so zníženým objemom obličiek, progresívnou azotémiou a zlyhaním obličiek. Porucha funkcie obličiek bola tiež občas pozorovaná po nízkych celkových dávkach.

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 **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

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. Nie sú známe žiadne myeloprotektívne látky. Transplantácia kostnej drene by mohla byť účinným opatrením.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Karmustín (1,3-bis(2-chlóretyl)-1-nitrózomočovina) je antineoplastická látka nitrózomočovínového typu bez špecificity voči fáze bunkového 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 nitrózomočoviny 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 nitrózomočoviny 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.

Pediatrická populácia

Vzhľadom na vysoké riziko pľúcnej toxicity sa liek karmustín nemá používať u detí a dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Karmustín podávaný intravenózne sa rýchlo rozkladá a po 15 minútach nie je možné zistiť žiadne intaktné liečivo. Vzhľadom na dobrú rozpustnosť v tukoch a absenciu ionizácie pri fyziologickom pH karmustín veľmi dobre prechádza cez hematoencefalickú bariéru. Úrovně 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 antineoplastický a toxický účinok.

Eliminácia

Približne 60 – 70 % celkovej dávky sa vylúči močom počas 96 hodín a približne 10 % v podobe vydychovaného CO₂. Čo sa stane so zvyšnými 20 – 30 %, nie je určené.

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 o trochu vyšších ako je dávka u ľudí ovplyvnil fertilitu u samcov potkanov. Karmustín bol, na klinicky relevantných úrovniach dávok, karcinogénny u potkanov a myši s výrazným zvýšením výskytu nádorov.

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Žiadne pomocné látky.

Rozpúšťadlo

Etanol, bezvodý.

6.2 Inkompatibility

Infúzny roztok je v polyvinylchloridových (PVC) nádobách nestabilný. Roztok karmustínu sa môže podávať len zo sklenených fliaš alebo z polypropylénovej nádoby pomocou infúznej súpravy bez obsahu PVC.

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 zriedení

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a aseptických podmienok.

Rekonštituovaný zásobný roztok ďalej riedený 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčným roztokom glukózy v sklenených alebo polypropylénových nádobách je fyzikálne a chemicky stabilný 4 hodiny pri teplote 15 °C – 25 °C, keď je chránený pred svetlom. Tieto roztoky sú tiež stabilné 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) a ďalšie 3 hodiny pri teplote 15 °C – 25 °C, keď sú chránené pred svetlom.

Roztok sa má chrániť pred svetlom až do konca podávania.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok

Injekčná liekovka z jantárového skla typu I (30 ml) s tmavosivou brómbutylovou gumovou zátkou a utesnená polypropylénovým viečkom.

Rozpúšťadlo

Injekčná liekovka z číreho skla typu I (5 ml) so sivou brómbutylovou gumovou zátkou a utesnená polypropylénovým viečkom.

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek neobsahuje žiadnu konzervačnú látku a nie je určený na použitie ako viacdávková injekčná liekovka. Rekonštitúcia a ďalšie riedenia sa majú vykonávať za aseptických podmienok. Uchovávanie karmustínu pri teplote 27 °C alebo vyššej môže viesť k skvapalneniu látky, pretože karmustín má nízku teplotu topenia (približne 30,5 °C až 32,0 °C). Indikáciou rozkladu je objavenie sa olejového filmu v spodnej časti injekčnej liekovky, ktorý je viditeľný, keď sa injekčná liekovka drží

v jasnom svetle. Tento liek sa už potom nemá používať. V neotvorenej injekčnej liekovke môže liek nadobudnúť fyzický vzhľad ostrých vločiek až po tuhú hmotu, avšak bez akéhokoľvek rozkladu karmustínu.

Rekonštitúcia a riedenie každej injekčnej liekovky s práškom na koncentrát na infúzny roztok

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. Rozpustenie prášku môže trvať až 2 minúty. Potom do alkoholového roztoku asepticky pridajte 27 ml sterilnej vody na injekciu. Zásobný roztok v objeme 30 ml je potrebné dôkladne premiešať.

Každý ml rekonstituovaného zásobného roztoku bude obsahovať 3,3 mg karmustínu v 10 % etanole a má pH 4,0 až 6,8.

Výsledkom rekonštitúcie vykonanej podľa pokynov je žltkastý roztok.

30 ml zásobný roztok sa má okamžite zriediť pridaním 30 ml zásobného roztoku buď do 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo do 500 ml 5 % injekčného roztoku glukózy. Riedený roztok v objeme 530 ml (t. j. roztok pripravený na použitie) sa má pred podaním miešať minimálne 10 sekúnd. Podávanie infúzie sa má vykonať pomocou PE infúznej súpravy bez obsahu PVC.

Roztok pripravený na použitie sa má podávať 1 – 2 hodiny, chránený pred svetlom. Podávanie sa má dokončiť do 3 hodín po rekonštitúcii/zriedení lieku.

Ak podávanie infúzie karmustínu 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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0235/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19.07.2019
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2021