

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje carmustinum 100 mg. Po rekonstituci a naředění (viz bod 6.6) obsahuje 1 ml roztoku carmustinum 3,3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 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: Lyofilizované světle žluté vločky nebo ztuhlá hmota.
Rozpouštědlo: bezbarvá čirá tekutina.
pH hodnota připravených infuzních roztoků je 4,0 až 6,8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

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

- tumory mozku (glioblastom, gliomy mozkového kmene, meduloblastom, astrocytom a ependymom), 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.

4.2. Dávkování a způsob podání

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

Dávkování:

Úvodní dávky

Doporučená dávka přípravku Carmustine Waymade 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 Waymade 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 Waymade 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:

<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.

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 i.v.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pediatrická populace

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

Starší pacienti:

Obecně platí, že při výběru dávky u staršího pacienta je třeba postupovat opatrně. Začínějte 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 Waymade snížena, pokud mají sníženou glomerulární filtraci.

Způsob podání

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

Rekonstituci prášku s poskytnutým rozpouštědlem musí být pro injekční podávání roztok připraven přidáním dalších 27 ml sterilní vody pro injekci. Rekonstituovaný roztok bývá čirý, bezbarvý až nažloutlý. Rekonstituovaný roztok pro injekční podávání musí být dále naředěn 500 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo 500 ml injekčního roztoku 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, aby se zabránilo 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 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 při léčbě přípravnými léčebnými režimy a HPCT nahlášeno zvýšené riziko plicní toxicity. Dosud bylo popsáno zvýšené riziko u vlastní léčby včetně přípravných léčebných režimů bez karmustinu (např. celotělové ozařování nebo busulfan-cyklofosfamid) nebo s karmustinem (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin a melfalan nebo CBV: cyklofosfamid, karmustin a etoposid).

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

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

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

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

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

Karmustin je kancerogenní u potkanů a myší 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, bod 4.2). Během terapie je nutné pravidelně kontrolovat a sledovat jaterní, ledvinové a plicní funkce (viz bod 4.8).

Dávky přípravku Carmustine Waymade 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.

Dávka 200 mg/m² tohoto léčivého přípravku podávaná dospělému o tělesné hmotnosti 70 kg má za následek expozici ethanolu v hodnotě 109,7 mg/kg, což může způsobit nárůst koncentrace alkoholu v krvi na přibližně 18,3 mg/100 ml. Pro srovnání, u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml. Současné podávání s léčivými přípravky s obsahem např. propylenglykolu nebo ethanolu může vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky. Protože tento léčivý přípravek se obvykle podává pomalu v průběhu 6 hodin, účinky alkoholu mohou být sníženy.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Fenytoin a dexamethason

Při kombinaci s chemoterapeutiky je nutné očekávat sníženou aktivitu antiepileptik.

Cimetidin

Konkomitantní použití s cimetidinem vede k opožděnému silnému 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 Waymade během těhotenství nebo jestliže pacientka otěhotní při používání přípravku Carmustine Waymade, 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. Carmustine Waymade je během kojení kontraindikován. Kojení nesmí být zahájeno během léčby, ale až sedm dní po ukončení léčby (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 Waymade 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

Shrnutí bezpečnostního profilu

Tabulka uvádí nežádoucí účinky hlášené během léčby tímto léčivým přípravkem, které však nemusí mít kauzální vztah s léčivým přípravkem. Jelikož se klinická hodnocení provádějí za velice specifických podmínek, pozorovaná incidence nežádoucích účinků nemusí odpovídat výskytu v klinické praxi. Nežádoucí účinky jsou obvykle zařazeny, pokud byly v monografii 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
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, 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. 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 tkáň	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 přípravnými léčebnými režimy a HPCT hlášeno zvýšené riziko plicní toxicity. Dosud bylo popsáno zvýšené riziko u vlastní léčby včetně přípravných léčebných režimů bez karmustinu (např. celotělové ozařování nebo busulfan-cyklofosfamid) nebo s karmustinem (BEAM: karmustin, etoposid, cytarabin a melfalan nebo CBV: cyklofosfamid, karmustin a etoposid).

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Myelosuprese

Myelosuprese je velice častá a začíná 7 až 14 dní po podání s obnovou 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, preexistující 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 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 vysoký až střední. Nausea 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 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 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 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 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 Waymade nesmí používat 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 samic 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

Kompatibilita/ nekompatibilita s kontejnery

Intravenózní roztok není stabilní v polyvinylchloridových nádobách. Roztok karmustinu lze podávat pouze ze skleněných nebo polypropylenových nádob.

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Po rekonstituci a naředění

Po rekonstrukci dle doporučení je přípravek Carmustine Waymade stabilní 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) ve skleněné nádobě a chráněný před světlem.

Rekonstituovaný roztok dále řed'te ve skleněné nebo polypropylenové nádobě buď s 500 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), nebo s 500 ml roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Musí být uchováván při pokojové teplotě, chráněn před světlem a spotřebován do 4 hodin. Tyto roztoky zůstanou také stabilní po dobu 24 hodin při uchovávání v chladničce (o teplotě 2 °C – 8 °C) a dalších 6 hodin při pokojové teplotě, pokud jsou chráněny před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevylučuje riziko mikrobiologické kontaminace. 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). Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek:

Injekční lahvička z jantarově hnědého skla třídy I (30 ml) se šedou 20mm brombutylovou pryžovou zátkou, uzavřenou modrým odtrhovacím matným krytem.

Rozpouštědlo:

Injekční lahvička z čirého skla třídy I (5 ml) se šedou 13mm chlorbutylovou pryžovou zátkou, uzavřenou modrým odtrhovacím matným krytem.

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 vypadat jako suché vločky nebo suchá ztuhlá hmota. Přítomnost 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 pro infuzi

100 mg lyofilizovaného prášku karmustinu se rozpustí ve 3 ml dodaného sterilního chlazeného ethanolového bezvodého rozpouštědla dodaného 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. Rekonstituce provedená dle doporučení vede k čirému, bezbarvému až světle nažloutlému roztoku.

Před použitím zkontrolujte, zda se v rekonstituovaném roztoku v lahvičce nevytváří krystaly. Pokud pozorujete krystaly, mohou být znovu rozpuštěny zahřátím injekční lahvičky na pokojovou teplotu a zamícháním. Po rekonstituci je Carmustine Waymade stabilní 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C - 8 °C) ve skleněné nádobě a chráněný před světlem.

Rekonstituovaný roztok musí být dále zředěn buď s 500 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo s 500 ml roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Rekonstituovaný a naředěný roztok (tj. roztok připravený k použití) má být před podáním míchán nejméně 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. Takto připravené roztoky jsou také stabilní po dobu 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C - 8 °C) a dalších 6 hodin při pokojové teplotě, pokud jsou chráněny před světlem.

Rekonstituovaný a naředěný roztok (tj. roztok připravený k použití) musí být podáván intravenózně a má by být podáván intravenózní kapačkou po dobu jedné až dvou hodin. Podání infuze má být provedeno pomocí infuzní soupravy nebo nádob z PE bez obsahu PVC. Během podávání léčivého přípravku musí být použit obal pouze z vhodného skleněného materiálu nebo polypropylenového obalu. Zajistěte, aby použité polypropylenové nádoby neobsahovaly PVC a DEHP. Karmustin má nízký bod tání (30,5 °C - 32,0 °C nebo 86,9 °F - 89,6 °F). Vystavení tohoto přípravku této nebo vyšší teplotě způsobí, že přípravek zkapalní a v lahvičkách se objeví jako olejový film. Je to známka rozkladu přípravku a lahvičky musí být zlikvidovány.

Podání infuze přípravku Carmustine Waymade za kratší dobu může způsobit silnou bolest a pálení v místě vpichu. Během aplikace se má injikovaná oblast 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

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88
1101CM Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/298/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 7. 2022