

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carmustine Zentiva 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 (viz bod 6.6) obsahuje 1 ml roztoku 33,3 mg karmustinu.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna lahvička rozpouštědla obsahuje 3 ml propylenglykolu (odpovídající 3,1125 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 viskózní tekutina

pH a osmolarita infuzního roztoku připraveného k použití jsou:

pH: 4,0-6,8 při naředění ve fyziologickém roztoku nebo v 5% roztoku dextrózy.

Osmolarita: 320-390 mosmol/l (při rekonstituci v injekčním roztoku dextrózy o koncentraci 50 mg/ml [5%]) nebo v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml [0,9%])

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Karmustin je indikován jako paliativní léčba v monoterapii, nebo jako součást kombinované terapie s jinými schválenými chemoterapeutiky) v následujících indikacích:

- Mozkové tumory - glioblastom, meduloblastom, astrocytom a metastazující mozkové tumory.
- Mnohočetný myelom – v kombinaci s glukokortikoidy, jako je prednison.
- Hodgkinova choroba – jako sekundární terapie v kombinaci s dalšími schválenými léky u pacientů s relapsem během primární terapie nebo u nichž primární terapie zůstala bez efektu.
- Non-hodgkinské lymfomy – jako sekundární terapie v kombinaci s jinými schválenými léky u pacientů s relapsem během primární terapie nebo u nichž primární terapie zůstala bez efektu.
- 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 (hodgkinský/nehodgkinský lymfom).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

##### Dávkování

##### Úvodní dávky

Doporučená dávka přípravku Carmustine Zentiva v monoterapii u pacientů bez předchozí léčby je 150-200 mg/m<sup>2</sup> intravenózně každých 6 týdnů. Lze jej podávat jako jednorázovou dávku nebo rozdělit do denních infuzí, jako např. 75-100 mg/m<sup>2</sup> ve dvou po sobě následujících dnech.

Při použití přípravku Carmustine Zentiva v kombinaci s jinými myelosupresivními léčivými přípravky nebo u pacientů s vyčerpanou rezervou kostní dřeně je nutné upravit dávky dle hematologického profilu pacienta, a to na základě níže uvedených doporučení.

##### Monitorování a následné dávky

Cykly přípravku Carmustine Zentiva neopakujte, dokud se cirkulující krevní elementy nevrátí na přijatelné hladiny (trombocyty nad 100 000/mm<sup>3</sup>, leukocyty nad 4 000/mm<sup>3</sup>). 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.

Po úvodní dávce je nutné dávku upravit dle hematologické reakce pacienta na předcházející dávku, v monoterapii i v kombinované terapii s jinými myelosupresivními léčivými přípravky. Při upravování dávky doporučujeme následující postup:

Tabulka 1

<i>Nejnižší hladina před podáním dávky</i>		<i>Vhodná procentuální koncentrace před podáním dávky</i>
<i>Leukocyty/ mm<sup>3</sup></i>	<i>Trombocyty/ mm<sup>3</sup></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 minimální 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).

##### Přípravný režim před SCT

Karmustin se podává v kombinaci s jinými chemoterapeutiky pacientům s hematologickými malignitami před SCT intravenózně v dávce 300-600 mg/m<sup>2</sup>.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávka karmustinu snížena v závislosti na rychlosti glomerulární filtrace.

#### *Starší pacienti*

Obecně platí, že při výběru dávky u staršího pacienta je třeba postupovat opatrně. Začíná se dávkou na nižším konci dávkového rozmezí vzhledem k vyšší frekvenci výskytu snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a je třeba vzít v úvahu další onemocnění nebo terapii jinými léčivými přípravky.

Jelikož u starších pacientů existuje vyšší pravděpodobnost snížení ledvinových funkcí, je třeba dávat pozor při volbě dávky, monitorovat renální funkce a v případě potřeby dávku snížit.

#### *Děti a dospívající*

Karmustin je u dětí a dospívajících mladších 18 let kontraindikován (viz bod 4.3) z důvodu vysokého rizika plicní toxicity (viz bod 4.4).

### Způsob podání

Intravenózní podání po rekonstituci a dalším naředění.

Po rekonstituci podle doporučení vznikne čirý bezbarvý až lehce nažloutlý zásobní roztok, který je nutné dále naředit až do 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčního roztoku dextransy o koncentraci 50 mg/ml (5%).

Výsledný infuzní roztok připravený k použití má být poté podán okamžitě intravenózní infuzí během jedné až dvou hodin. Roztok chraňte před světlem. Infuze má trvat minimálně jednu hodinu, jinak dojde v oblasti vpichu k pálení a bolesti. Oblast vpichu je třeba během podávání sledovat.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty nitrosomočoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- závažný útlum kostní dřeně nebo myelosuprese.
- těžká (terminální) porucha funkce ledvin
- děti a dospívající
- kojení (viz bod 4.6)

### **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. Četnost nežádoucího účinku se zdá být provázaná s dávkou u kumulativních dávek 1 200 -1 500 mg/m<sup>2</sup>. Je spojená 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 oxidu uhelnatého (DLCO).

U pacientů, kteří dostávali karmustin v dětství nebo během dospívání, byly popsány případy plicní fibrózy s extrémně opožděným rozvojem (až 17 let po terapii).

Použití karmustinu u dětí a dospívajících mladších 18 let je kontraindikováno (viz bod 4.3).

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

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/m<sup>2</sup>) před transplantací hematopoetických kmenových buněk zvyšuje riziko incidence a závažnosti plicních toxicit. U pacientů s dalšími riziky pro plicní toxicity je proto třeba zvážit použití karmustinu oproti jeho rizikům.

#### Vysokodávková terapie

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).

#### Komorbidity a špatný stav onemocnění

U pacientů s komorbiditami a horším stavem onemocnění je vyšší riziko nežádoucích účinků. To je zvláště důležité u starších pacientů.

Karmustin je karcinogenní u potkanů a myši v dávkách nižších než doporučená dávka u lidí (dle povrchu těla).

#### Toxický účinek na kostní dřeň

Opožděný a kumulativní toxický účinek na 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). Proto je nutné v průběhu léčby karmustinem pravidelně vyšetřovat a monitorovat jaterní, ledvinové a plicní funkce (viz bod 4.8). Podání přípravku Carmustine Zentiva se nemá opakovat dříve než jednou za 6 týdnů.

Myelosuprese je velmi častá a začíná 7-14 dní po podání s obnovou 42-56 dní po podání. Myelosuprese je závislá na dávce a kumulativní dávce a často je bifazická. Trombocytopenie je obecně výraznější než leukopenie, ale oba tyto nežádoucí účinky jsou limitující dávkou. Anemie je častá, ale obvykle méně výrazná.

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).

#### Ženy ve fertilním věku/mužská a ženská antikoncepce

Ženám ve fertilním věku se doporučuje používat účinnou antikoncepci, aby neotěhotněly během léčby tímto přípravkem ani po dobu nejméně 6 měsíců po jejím skončení.

Pacienty mužského pohlaví je třeba poučit, že během léčby karmustinem a po dobu nejméně 6 měsíců po jejím skončení mají používat adekvátní antikoncepční prostředky (viz bod 4.6).

#### Přípravek Carmustine Zentiva obsahuje propylenglykol

Propylenglykol v tomto léčivém přípravku může mít stejné účinky jako konzumace alkoholu a zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 5 let.

Používejte tento léčivý přípravek pouze tehdy, pokud to doporučí lékař. Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete používat tento léčivý přípravek.

#### Parenterální podání

Intraarteriální kompatibilita nebyla testována. V případě nesprávného intraarteriálního podání může dojít k závažnému poškození tkáně.

Experimentální přímé podávání karmustinu do *a. carotis* je spojeno s oční toxicitou.

Při podávání karmustinu může dojít k reakcím v místě podání (viz bod 4.8). Vzhledem k možnosti extravazace se doporučuje důkladně sledovat místo infuze s ohledem na možnou infiltraci během podání léčivého přípravku. V současné době není známa specifická léčba při extravazaci.

Náhodný kontakt rekonstituovaného infuzního roztoku s kůží vedl k popáleninám a nadměrné pigmentaci v postižených oblastech.

Byla hlášena lokální toxicita měkkých tkání způsobená extravazací karmustinu. Infiltrace karmustinu může způsobit otok, bolest, erytém, pálení a kožní nekrózu.

### **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

Konkomitantní použití s cimetidinem vede k opožděnému závažnému suspektnímu zvýšenému toxickému účinku karmustinu (vzhledem k inhibici metabolismu karmustinu) nebo ke zvýšené myelotoxicitě (např. leukopenii či neutropenii).

#### Digoxin

Konkomitantní použití s digoxinem vede k opožděnému střednímu suspektnímu sníženému účinku digoxinu (vzhledem ke sníženému vstřebávání digoxinu).

## Melfalan

Konkomitantní použití s melfalanem zvyšuje riziko plicní toxicity.

Trombopenii a leukopenii lze očekávat při kombinaci s jinými myelosupresivními léky, jako jsou například methotrexát, cyklofosfamid, prokarbazin, chlormethin (dusíkatý yperit), fluorouracil, vinblastin, aktinomycin (daktinomycin), bleomycin, doxorubicin (adriamycin), nebo u pacientů, jejichž rezerva kostní dřeně je vyčerpána následkem samotné choroby nebo předchozí terapie.

Existuje možnost zkřížené rezistence s jinými alkylačními substancemi, např. chloromethinem nebo cyklofosfamidem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku/mužská a ženská antikoncepce

Ženám ve fertilním věku se doporučuje používat účinnou antikoncepci, aby neotěhotněly během léčby tímto přípravkem ani po dobu nejméně 6 měsíců po jejím skončení.

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 potvrzena 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. Při použití přípravku Carmustine Zentiva během těhotenství nebo jestliže pacientka otěhotní při používání (podávání) přípravku Carmustine Zentiva, je pacientku nutno informovat o možném riziku pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se karmustin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Přípravek Carmustine Zentiva 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 ohrožení fertility a doporučit jim před terapií karmustinem vyhledat specialistu na fertilitu / plánování rodiny.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nejsou k dispozici žádné studie posuzující vliv léku na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Bude však nutné vzít v potaz možnost, že závrať je hlášená jako nežádoucí účinek u tohoto léčivého přípravku, což může narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Tabulka uvádí nežádoucí účinky hlášené během léčby léčivými přípravky s touto léčivou látkou, 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 přípravku nebo pilotních klinických hodnoceních hlášeny u více než 1 % pacientů a/nebo jsou považovány za klinicky důležité. Když jsou k dispozici placebem kontrolovaná klinická hodnocení, nežádoucí účinky jsou zařazeny, pokud je jejich incidence o  $\geq 5\%$  vyšší v léčené skupině.

Vysoká dávka je definována jako  $> 200 \text{ mg/m}^2$ .

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky karmustinu uvedené dle třídy orgánových systémů MedDRA a konvencích pro incidenci, zde uvedených 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 rámci každé kategorie frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

<b>Třída orgánových systémů podle databáze</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
		Klinicky významné nežádoucí účinky jsou uvedeny <i>kurzívou</i> .
Infekce a infestace	Není známo	Oportunní infekce (včetně fatálních důsledků)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Akutní leukemie, dysplazie kostní dřeně – po dlouhodobém používání
	Není známo	Sekundární malignity
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie
	Velmi časté	<i>Myelosuprese</i>
Poruchy imunitního systému	Není známo	Alergická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Poruchy elektrolytů (hypokalemie, hypomagnesemie a hypofosfatemie)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Ataxie, závratě, bolesti hlavy
	Časté	Encefalopatie (u vysokodávkové terapie a

Třída orgánových systémů podle databáze	Frekvence	Nežádoucí účinky
		Klinicky významné nežádoucí účinky jsou uvedeny <i>kurzívou</i> .
		limitující dávku)
	Není známo	Bolest svalů, status epilepticus, záchvat, tonicko-klonický záchvat (záchvat grand mal)
Poruchy oka	Velmi časté	Toxické poškození očí, přechodné zarudnutí očních spojivek a rozmazané vidění; sítnicové krvácení
	Vzácné	Neuroretinitida
Srdeční poruchy	Velmi časté	Hypotenze, kvůli alkoholu obsaženému v rozpouštědlu (u vysokodávkové terapie)
	Není známo	Tachykardie, bolest na hrudi
Cévní poruchy	Velmi časté	Flebitida
	Vzácné	Venookluzivní onemocnění (u vysokodávkové terapie)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	<i>Plicní toxicita<sup>1</sup>, intersticiální fibróza (u dlouhodobé terapie a kumulativní dávce* &gt; 1400 mg/m<sup>2</sup>) Pneumonitida (při dávkách &gt; 450 mg/m<sup>2</sup>)</i>
	Vzácné	<i>Intersticiální fibróza (s nižšími dávkami).</i>
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	<i>Nauzea a zvracení – závažné; emetogenní potenciál &gt; 250 mg/m<sup>2</sup> středně vysoký; začíná do 2-4 hodin po podání a trvá 4-6 hodin</i>
	Časté	Anorexie, zácpa, průjem, stomatitida
	Vzácné	Gastrointestinální krvácení



Třída orgánových systémů podle databáze	Frekvence	Nežádoucí účinky
		Klinicky významné nežádoucí účinky jsou uvedeny <i>kurzívou</i> .
	Není známo	Neutropenická enterokolitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita, reverzibilní, rozvíjející se až 60 dní po podání (u vysokodávkové terapie, závislá na dávce), s následujícími příznaky: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubin, reverzibilní zvýšení</li> <li>- reverzibilní zvýšení alkalické fosfatázy</li> <li>- reverzibilní zvýšení AST</li> </ul>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	<i>Riziko extravazace: působící puchýře</i>
	Velmi časté	Dermatitida u topického použití se zlepšuje se snížením koncentrace látky ve směsi, přechodná hyperpigmentace při náhodném kožním kontaktu
	Časté	Alopecie, zarudnutí (vzhledem k alkoholu v rozpouštědlu; zvyšuje se s prodloužením doby podávání o < 1-2 h), reakce v místě injekčního podání
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Selhání ledvin, azotemie, snížení objemu ledvin
	Vzácné	<i>Renální toxicita</i>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné	Gynekomastie
	Není známo	Infertilita, teratogeneze

Třída orgánových systémů podle databáze	Frekvence	Nežádoucí účinky
		Klinicky významné nežádoucí účinky jsou uvedeny <i>kurzívou</i> .
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pocit pálení v místě injekce
	Velmi vzácné	Tromboflebitida

<sup>1</sup> Podle zkušeností po uvedení na trh se plicní toxicita projevuje i jako pneumonitida a intersticiální plicní onemocnění.

\* 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 velmi častá a začíná 7-14 dní po podání s obnovou 42-56 dní po podání. Myelosuprese je závislá na dávce a kumulativní dávce a často je bifazická. Trombocytopenie je obecně výraznější než leukopenie, ale oba tyto nežádoucí účinky jsou limitující dávku. Anémie je častá, ale obvykle méně výrazná.

##### Poruchy oka

Rychlé intravenózní podání může do 2 hodin způsobit krvácení do spojivek, které může trvat zhruba 4 hodiny.

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

###### Plicní fibróza (s fatálními důsledky), 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, preexistující radiografické abnormality, následné nebo souběžné ozařování hrudníku a kombinaci s jinými aktivními látkami, které mohou způsobovat poškození plic. Incidence nežádoucích účinků je pravděpodobně spojena s dávkou; kumulativní dávky 1200–1500 mg/m<sup>2</sup> 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 oxidu uhelnatého je dle těchto testů riziko vyšší.

U pacientů, kteří dostávali karmustin v dětství nebo během dospívání, byly popsány případy plicní fibrózy s extrémně opožděným rozvojem (až 17 let po terapii).

Dlouhodobé sledování u 17 pacientů, kteří přežili tumory mozku v dětství, ukázalo, že 8 z nich zemřelo na plicní fibrózu. K 2 z těchto 8 úmrtí došlo během prvních 3 let

od léčby a k 6 z nich během 8 -13 let od léčby. Medián věku pacientů, kteří zemřeli v důsledku léčby, byl 2,5 let (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 ozáření páteře nemělo žádný vliv na fatální důsledek.

Všichni přežívající pacienti v následném sledování měli diagnostikovanou plicní fibrózu. Použití karmustinu u dětí a dospívajících mladších 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. 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  $<1\,000 \text{ mg/m}^2$ . Po vysokých kumulativních dávkách a po dlouhodobé terapii karmustinem a souvisejícími deriváty nitrosomočoviny byly hlášeny renální změny se sníženým objemem ledvin, progresivní azotemií a selháním ledvin. Porucha funkce ledvin byla občas pozorována i po nízkých celkových dávkách.

#### 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-nazadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nazadouci-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 specifické antidotum. Nejsou známa žádná myeloprotektiva. Účinným opatřením by mohla být transplantace kostní dřeně.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, alkylační látky, deriváty nitrosomočoviny

ATC kód: L01AD01

#### Mechanismus účinku

Karmustin (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosomočovina) je cytostatikum ze skupiny derivátů nitrosomočoviny bez specifity vůči buněčnému cyklu, které vykazuje několik mechanismů cytotoxicity pro tumory. Jako alkylační činidlo je schopné alkylovat reaktivní místa na nukleoproteinech, čímž interferuje se syntézou DNA a RNA a opravami DNA. Je schopno vytvářet mezivláčkové křížení v DNA, což brání replikaci a transkripci DNA. Kromě toho karmustin váže karbamoylové skupiny na lysinové zbytky na proteinech, což vede k ireverzibilní inaktivaci enzymů, včetně glutathionreduktázy. Karbamoylace karmustinu je obecně považována za méně významný faktor účinnosti na tumory než alkylační účinek, ale karbamoylace může inhibovat opravu DNA.

#### Farmakodynamické účinky

Antineoplastické a toxické účinky karmustinu mohou být způsobeny jeho metabolity. Karmustin a spojené nitrosourey jsou ve vodných roztocích nestabilní a prochází spontánní degradací na reaktivní meziprodukty, které jsou schopné alkylace a karbamoylace. Alkylační meziprodukty jsou pravděpodobně zodpovědné za protinádorový účinek karmustinu. Názory na roli karbamoylačních meziproduktů jako mediátorů biologických účinků nitrosourey však nejsou jednotné. Na jednu stranu byla jejich karbamoylační aktivita spojena s cytologickými vlastnostmi jejich výchozích léčiv inhibicí enzymů zajišťujících opravu DNA. Na druhou stranu se objevily hypotézy, že karbamoylační látky mohou mediovat určité toxické účinky karmustinu.

Vzhledem ke svému lipofilnímu charakteru karmustin prochází hematoencefalickou bariérou lehce.

#### Pediatrická populace

Vzhledem k vysokému riziku plicní toxicity nepoužívejte přípravek Carmustine Zentiva u dětí a dospívajících.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Distribuce

K degradaci intravenózně podaného karmustinu dochází rychle, po 15 minutách není detekovatelná žádná intaktní látka. Vzhledem k dobré rozpustnosti v tučích 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 lidí je charakterizovaná dvoukomorovým modelem. Po intravenózní infuzi během 1 hodiny klesá plasmatická hladina karmustinu bifázickým způsobem. Poločas  $\alpha$  je 1-4 minuty a poločas  $\beta$  18-69 minut.

### Biotransformace

Předpokládá se, že metabolity karmustinu jsou zodpovědné za jeho antineoplastické a toxické účinky.

### Eliminace

Přibližně 60-70 % celkové dávky se vyloučí v moči během 96 hodin a asi 10 % v podobě vydechaného CO<sub>2</sub>. U zbývajících 20-30 % 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 lidské dávce. Karmustin ovlivňoval fertilitu potkaních samic v dávkách vyšších než lidská dávka. Karmustin byl na klinicky odpovídajících dávkových hladinách karcinogenní u potkanů a myši s výrazným zvýšením incidence tumorů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Bez pomocných látek.

#### Rozpouštědlo

Propylenglykol.

### **6.2 Inkompatibility**

Infuzní roztok není stabilní v polyvinylchloridových (PVC) obalech. Roztok karmustinu může být podáván výhradně ze skleněných lahví nebo polypropylenových obalů s použitím infuzní sady bez obsahu PVC.

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

Z mikrobiologického hlediska by měl být rekonstituovaný roztok použit ihned.

Po rekonstituci dle doporučení je injekční karmustin ve skleněném obalu stabilní v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 480 hodin a při pokojové teplotě (25 °C ± 2 °C) 24 hodin. Před použitím zkontrolujte rekonstituované lahvičky kvůli vzniku krystalů. Pokud jsou krystaly pozorovány, mohou být znovu rozpuštěny zahřátím lahvičky na pokojovou teplotu za

míchání. Rekonstituovaný zásobní roztok následně naředěný do 500 ml injekčním roztokem chloridu sodného nebo 5% injekčním roztokem dextransu ve skleněném nebo polypropylenovém obalu je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 8 hodin při teplotě  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  a ochraně před světlem. Roztoky jsou také stabilní až do 48 hodin při uchování v chladničce ( $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ ) a dalších 6 hodin při teplotě  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  a ochraně před světlem. Roztok do konce podávání chránit před světlem.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte a převázejte v chladu ( $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ ).

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

Injekční lahvička z hnědého skla třídy I (30 ml) s tmavě šedou bromobutylovou pryžovou zátkou a polypropylenovým uzávěrem.

##### Rozpouštědlo

Injekční lahvička z čirého skla třídy I (5 ml) se šedou bromobutylovou pryžovou zátkou a polypropylenovým uzávěrem.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku se 100 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok a jednu lahvičku se 3 ml rozpouštědla.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Léčivý prostředek neobsahuje žádná konzervační činidla a není určen k použití jako vícedávková injekční lahvička. Rekonstituce a další ředění mají být prováděny za aseptických podmínek.

Uchování karmustinu při teplotě  $27\text{ °C}$  nebo vyšší může vést ke zkapalnění látky, protože karmustin má nízký bod tání (cca  $30,5\text{ °C}$  až  $32,0\text{ °C}$ ). Výskyt olejového filmu na dně lahvičky, který je viditelný při kontrole lahvičky v jasném světle, je známkou rozkladu. Takový přípravek již nemá být používán. V neotevřené injekční lahvičce se mohou objevit ostré šupinky až pevná hmota, ale nesmí se objevit známky rozkladu karmustinu.

##### Rekonstituce a naředění jedné lahvičky prášku pro koncentrát pro infuzní roztok

Rozpusťte karmustin (100 mg prášku) se 3 ml dodávaného sterilního rozpouštědla (injekce propylenglykolu) až do dosažení čirého roztoku. V případě potřeby důkladně promíchejte. Pro rekonstituci použijte lahvičku s propylenglykolem o pokojové teplotě a pomocí jehly s větší velikostí pórů (jehla pod 22-G) vyjměte rozpouštědlo z lahvičky.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml zásobního roztoku  $33,3\text{ mg}$  karmustinu.

Rekonstitucí provedenou dle doporučení se vytvoří nažloutlý roztok.

Rekonstituovaný roztok musí být dále naředěn do 500 ml buď 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného, nebo 5% injekčním roztokem dextransu. Výsledný roztok obsahuje konečnou koncentraci 0,2 mg/ml karmustinu, který musí být chráněn před světlem.

Před použitím zkontrolujte rekonstituované lahvičky na tvorbu krystalů. Pokud jsou pozorovány krystaly, mohou být znovu rozpuštěny zahřátím lahvičky na pokojovou teplotu za míchání. Rekonstituované injekční lahvičky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy.

Roztok připravený k použití by měl být podáván po dobu 1 až 2 hodin. Je třeba jej chránit před světlem. Podání má být ukončeno do 3 hodin od rekonstituce/naředění léčivého přípravku.

Infuzní podání přípravku Carmustine Zentiva za dobu kratší než 1 hodina může v místě vpichu vyvolat intenzivní bolest a pálení (viz bod 4.2).

Podání infuze má být provedeno pomocí infuzního setu z PE bez obsahu PVC.

Musí být dodrženy pokyny pro bezpečné zacházení s antineoplastickými činidly a pro jejich likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

44/180/18-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. 11. 2019

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 7. 2023