

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Carmustine medac 100 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s práškom na infúzny koncentrát 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 ampulka rozpúšťadla obsahuje 3 ml bezvodého etanolu (čo je ekvivalent 2,37 g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát.

Prášok: biely až takmer biely prášok alebo lyofilizát.

Rozpúšťadlo: bezfarebná číra tekutina.

PH a osmolarita infúzných roztokov pripravených na použitie sú:

pH 4,0 až 5,0 a 385 – 397 mOsm/l (ak sa riedi v injekčnom roztoku glukózy 50 mg/ml [5 %]) a

pH 4,0 až 6,8 a 370 – 378 mOsm/l (ak sa riedi v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml [0,9 %]).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Karmustín je indikovaný dospelým pri uvedených malígnych novotvaroch ako monoterapia alebo v kombinácii s inými antineoplastickými liekmi a/alebo inými terapeutickými opatreniami (rádioterapia, chirurgický zákrok):

- nádory mozgu (glioblastóm, gliómy na mozgovom kmeni, meduloblastóm, astrocytóm a ependymóm), metastázy v mozgu,
- sekundárna terapia non-Hodgkinovho lymfómu a Hodgkinovej choroby,
- nádory gastrointestinálneho traktu,
- malígy melanóm v kombinácii s inými antineoplastickými liekmi
- ako prípravná liečba pred autológou transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) pri malígnych hematologických chorobách (Hodgkinova choroba / non-Hodgkinov lymfóm).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Carmustine medac môžu podávať len špecialisti so skúsenosťami v oblasti chemoterapie a pod vhodným lekárskej dohľadom.

## Dávkovanie

### Úvodné dávky

Odporúčaná dávka lieku Carmustine medac v monoterapii u pacientov bez predchádzajúcej liečby je 150 až 200 mg/m<sup>2</sup>, ktorá sa podáva intravenózne každých 6 týždňov. Môže sa podať ako jedna dávka alebo rozdelená na denné infúzie, napríklad 75 až 100 mg/m<sup>2</sup>, počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

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

### Monitorovanie a nasledujúce dávky

Cyklus liečby liekom Carmustine medac sa nemá opakovať, kým sa cirkulujúce krvné elementy nevrátia na prijateľné hladiny (krvné doštičky nad 100 000/mm<sup>3</sup>, leukocyty nad 4 000/mm<sup>3</sup>), k čomu dochádza zvyčajne do šiestich týždňov. Krvný obraz sa má pravidelne sledovať 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 pri kombinovanej terapii s inými myelosupresívnymi liekmi. Nasledujúca schéma je navrhnutá ako návod na úpravu dávky:

Tabuľka 1:

| <i>Nadir po predchádzajúcej dávke</i> |                                      | <i>Percento predchádzajúcej dávky, ktorá sa má podať</i> |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|
| <i>Leukocyty/mm<sup>3</sup></i>       | <i>Krvné doštičky/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%  |

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

Neexistujú žiadne obmedzenia týkajúce sa trvania liečby karmustínom. V prípade, že nádor ostane nevyliciteľný alebo sa objavia závažné alebo netolerovateľné nežiaduce reakcie, liečba karmustínom sa musí ukončiť.

### Prípravná liečba pred HPCT

Karmustín sa podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami pacientom s malígnymi hematologickými chorobami pred HPCT v dávke 300 – 600 mg/m<sup>2</sup> intravenózne.

### Osobitné populácie

#### Pediatrická populácia

Karmustín je kontraindikovaný u detí a dospelých vo veku < 18 rokov (pozri časť 4.3).

#### Starší pacienti

Vo všeobecnosti sa dávka pre staršieho pacienta má 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, má sa sledovať rýchlosť glomerulárnej filtrácie a dávka sa má podľa toho znížiť.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa dávka lieku Carmustine medac má znížiť, ak je znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie.

#### Spôsob podávania

Carmustine medac je určený 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
- Závažná porucha funkcie obličiek (konečné štádium)
- Deti a dospelujúci
- Dojčenie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Plúcna toxicita charakterizovaná pľúcnyimi infiltrátmi a/alebo fibrózou bola hlásená s frekvenciou v rozsahu do 30 %. Môže sa vyskytnúť v priebehu 3 rokov terapie a zdá sa, že ide o dávku, ktorá súvisí s kumulatívnymi dávkami 1 200 až 1 500 mg / m<sup>2</sup> 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 štúdie stavu pľúcnych funkcií a röntgenové vyšetrenie hrudníka sa majú vykonávať spolu s časťmi skúškami pľúcnych funkcií počas liečby. Zvlášť ohrození sú pacienti s východiskovou úrovňou nižšou ako 70 % predpokladanej nútenej vitálnej kapacity (FVC) alebo difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO).

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-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/m<sup>2</sup>) 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.

Po vysokodávkovej terapii karmustínom sa zvyšuje riziko výskytu a závažnosť infekcií, srdcovej, pečenej, gastrointestinálnej a renálnej toxicity, chorôb nervového systému a neobvyklých hladín elektrolytov (hypokaliémia, hypomagnezémia a hypofosfatémia).

Pacienti s komorbiditami a horším stavom chorôb majú vyššie riziko výskytu nežiaducich reakcií. Túto skutočnosť je potrebné rešpektovať najmä u starších pacientov.

Funkcia pečene a obličiek sa má pred liečbou skontrolovať a počas liečby pravidelne sledovať (pozri

časť 4.8).

Po liečbe chemoterapeutikami sa ako nežiaduca reakcia súvisiaca s terapiou môže vyskytnúť neutropenická enterokolitída.

Karmustín je u potkanov a myší karcinogénny pri dávkach nižších ako je odporúčaná dávka pre ľudí podľa plochy povrchu tela (pozri časť 5.3).

Toxicita kostnej drene je bežná a je závažnou toxickou nežiaducou reakciou karmustínu. Najmenej šesť týždňov po podaní dávky sa má často sledovať kompletný krvný obraz. V prípade zníženého počtu cirkulujúcich krvných doštičiek, leukocytov alebo erytrocytov buď v dôsledku predchádzajúcej chemoterapie alebo z inej príčiny, sa má dávka upraviť (pozri tabuľku 1, časť 4.2). Funkcia pečene, obličiek a pľúc sa má počas liečby pravidelne kontrolovať a monitorovať (pozri časť 4.8). Dávky lieku Carmustine medac sa nemajú opakovať častejšie ako každých šesť týždňov. Toxicita karmustínu pre kostnú dreň je kumulatívna, a preto je potrebné zväziť úpravu dávky na základe najnižších hodnôt krvného obrazu po predchádzajúcich dávkach (pozri časť 4.2).

Priame podanie karmustínu do krčnej tepny sa považuje za experimentálny postup a je spojené s očnou toxicitou.

Dávka 600 mg/m<sup>2</sup> tohto lieku podaná dospelému s hmotnosťou 70 kg by viedla k expozícii 370 mg/kg etanolu, čo môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (BAC) asi o 61,7 mg/100 ml. Pre porovnanie, ak dospelý vypije pohár vína alebo 500 ml piva, bude mať hodnotu BAC asi 50 mg/100 ml. Súčasné podávanie s liekmi obsahujúcimi napr. propylénglykol alebo etanol môže viesť k akumulácii etanolu a vyvolať nežiaduce účinky. Vzhľadom na to, že tento liek sa obvykle podáva pomaly počas 6 hodín, účinky alkoholu môžu byť nižšie.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### Fenytoín a dexametazón

V kombinácii s chemoterapeutickými liekmi sa musí očakávať znížená aktivita antiepileptických liekov.

##### Cimetidín

Súbežné použitie s cimetidínom vedie k oneskorenému závažnému suspektnému zvýšenému toxickému účinku karmustínu (v dôsledku inhibície metabolizmu karmustínu).

##### Digoxín

Súbežné použitie s digoxínom vedie k oneskorenému stredne závažnému suspektnému zníženiu účinku digoxínu (v dôsledku zníženej absorpcie digoxínu).

##### Melfalan

Súbežné použitie s melfalanom vedie k zvýšenému riziku pľúcnej toxicity.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy majú používať účinnú antikoncepciu, aby neotehotneli počas liečby a aspoň 6 mesiacov po liečbe.

Mužských pacientov treba poučiť o tom, aby používali primerané antikoncepčné prostriedky počas liečby karmustínom a aspoň 6 mesiacov po liečbe.

##### Gravidita

Karmustín sa nemá podávať tehotným pacientkam. Bezpečné použitie v tehotenstve nebolo stanovené, a preto musí byť dôkladne zvážený prínos oproti riziku toxicity. Ak sa karmustín podáva v dávkach zodpovedajúcich dávkam u ľudí, u potkanov a králikov je embryotoxický a u potkanov je teratogénny (pozri časť 5.3). Ak sa liek Carmustine medac podáva počas tehotenstva, alebo ak pacientka otehotnie

počas liečby liekom Carmustine medac, 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 medac je kontraindikovaný počas dojčenia a až sedem dní po liečbe (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

Karmustín môže poškodiť plodnosť u mužov. Mužských pacientov 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**

Carmustine medac nemá žiadny vplyv alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Musí sa však vziať úvahy možnosť, že množstvo alkoholu v tomto farmaceutickom lieku môže narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

V tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili počas liečby týmto liekom, nemusia mať však nevyhnutne príčinnú súvislosť s týmto liekom. 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 výrobku 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  $\geq 5\%$  vyšší v liečebnej skupine.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tejto tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie karmustínu podľa tried orgánových systémov MedDRA a ustálená frekvencia uvedená 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): V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

| <b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>                                 | <b>Frekvencia výskytu</b> | <b>Nežiaduce reakcie</b>  |
|--|---------------------------|---|
| Infekcie a nákazy  | neznáme                   | oportúnne infekcie (vrátane smrteľných)                           |
| Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) | časté                     | akútna leukémia, dysplázia kostnej drene – po dlhodobom používaní |
| Poruchy krvi a lymfatického systému  |                           |   |
|  | veľmi časté               | myelosupresia   |

|   |             |   |
|---|-------------|---|
|   | časté       | anémia  |
| Poruchy nervového systému                       | veľmi časté | ataxia, závrat, bolesť hlavy  |
|   | časté       | encefalopatia (vysokodávková terapia a obmedzenie dávky)  |
|   | neznáme     | svalová bolesť, epileptický stav, záchvat, záchvat typu grand mal   |
| Poruchy oka                                     | veľmi časté | očná toxicita, prechodné sčervenanie spojiviek a rozmazané videnie kvôli krvácaniu sietnice   |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti               | veľmi časté | hypotenzia kvôli obsahu alkoholu v rozpúšťadle (vysokodávková liečba)   |
|   | neznáme     | tachykardia   |
| Poruchy ciev                                    | veľmi časté | flebitída   |
|   | zriedkavé   | veno-okluzívne ochorenie (vysokodávková liečba)   |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | veľmi časté | pľúcna toxicita, intersticiálna fibróza (pri predĺženej liečbe a kumulatívnej dávke)* pneumonitída  |
|   | zriedkavé   | intersticiálna fibróza (s nižšími dávkami)  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             | veľmi časté | emetogénny potenciál nevoľnosť a zvracanie – závažné  |
|   | časté       | anorexia, zápcha, hnačka, stomatitída   |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                 | časté       | hepatotoxicita, reverzibilná, oneskorená až do 60 dní po podaní (vysokodávková liečba a obmedzenie dávky), prejavujúce sa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- reverzibilným zvýšením bilirubínu</li> <li>- reverzibilným zvýšením alkalického fosfatázy</li> <li>- reverzibilným zvýšením SGOT</li> </ul> |

|  |             |   |
|--|-------------|---|
| Poruchy kože a podkožného tkaniva        | veľmi časté | dermatitída pri lokálnom použití, ktorá sa zmierni, ak sa zníži koncentrácia zloženého lieku, hyperpigmentácia, prechodná, pri náhodnom kontakte s pokožkou |
|  | časté       | alopécia, sčervenanie (v dôsledku obsahu alkoholu v rozpúšťadle, zvýšené s časom podávania <1 – 2 h), reakcia v mieste vpichu                               |
|  | neznáme     | riziko extravazácie: pľuzgierotvorný  |
| Poruchy obličiek a močových ciest        | zriedkavé   | renálna toxicita  |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | zriedkavé   | gynekomastia  |
|  | neznáme     | neploďnosť, teratogenéza  |
| Poruchy metabolizmu a výživy             | neznáme     | neobvyklé hladiny elektrolytov (hypokaliémia, hypomagnezémia a hypofosfatémia)  |

\* 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-cyklofosfamid) alebo s karmustínom (BEAM: karmustín, etopozid, cytarabín a melfalán alebo CBV: cyklofosfamid, karmustín a etopozid).

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### Myelosupresia

Myelosupresia je veľmi častá a začína pri 7 až 14 dňoch podávania so zotavením 42 až 56 dní po podaní. Myelosupresia je spojená s dávkou a kumulatívnou dávkou a často je dvojfázová.

##### 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 účinnými látkami, ktoré môžu spôsobiť poškodenie pľúc. Výskyt nežiaducich účinkov pravdepodobne súvisí s dávkou; kumulatívne dávky 1 200 – 1 500 mg/m<sup>2</sup> 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 dospievajúcich 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/m<sup>2</sup> sa pozorovala pneumonitída a pri predĺženej liečbe a kumulatívnej dávke > 1 400 mg/m<sup>2</sup> sa pozorovalo intersticiálne ochorenie pľúc.

#### Emetogénny potenciál

Emetogénny potenciál je vysoký pri dávkach > 250 mg/m<sup>2</sup> a vysoký až stredne vysoký pri dávkach ≤ 250 mg/m<sup>2</sup>. Nevoľnosť a zvracanie sú závažné a začínajú v priebehu 2 – 4 hodín od podania lieku a trvajú 4 – 6 hodín.

#### Renálna toxicita

Renálna toxicita je zriedkavá, ale vyskytuje sa pri kumulatívnych dávkach < 1 000 mg/m<sup>2</sup>.

#### 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.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

Karmustín je antineoplastická látka nitrózomočovínového typu bez špecificity voči bunkovému 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 kríženie 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 liekov 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 Carmustine medac nemá používať u detí a dospievajúcich.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribúcia

Karmustín podávaný intravenózne sa rýchlo degraduje a po 15 minútach nie je možné zistiť žiadnu intaktnú látku. Vzhľadom na dobrú rozpustnosť v tukoch a absenciu ionizácie pri fyziologickom pH karmustín veľmi dobre prechádza cez hematoencefalickú bariéru. Úroveň 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  $\alpha$  je 1 – 4 minúty a polčas  $\beta$  je 18 – 69 minút.

### Biotransformácia

Predpokladá sa, že metabolity karmustínu spôsobujú jeho antineoplastickú a toxickú aktivitu.

### Eliminácia

Približne 60 – 70 % celkovej dávky sa vylúči močom počas 96 hodín a približne 10 % v podobe vydychovaného CO<sub>2</sub>. Pre zvyšnú časť nie je eliminácia určená.

## **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 vyšších ako je dávka u ľudí ovplyvnil fertilitu samčích potkanov. Karmustín bol v klinicky významných dávkach karcinogénny u potkanov a myši.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

Žiadne pomocné látky.

#### Rozpúšťadlo

Etanol, bezvodý.

### **6.2 Inkompatibility**

Intravenózne roztok nie je stabilný v polyvinylchloridových nádobách. Všetky plasty prichádzajúce do kontaktu s infúznym roztokom karmustínu (napríklad infúzna súprava atď.) majú byť polyetylénové plasty bez obsahu PVC. V opačnom prípade sa majú použiť pomôcky zo skla.

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 riedení

Roztok sa má podať do 3 hodín po rekonštitúcii a riedení lieku. Roztok sa má chrániť pred svetlom až do skončenia podávania.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Injekčnú liekovku a ampulku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Prášok

Hnedá injekčná liekovka z hydrolytického skla typu I (50 ml) so svetlosivou 20 mm bromobutylovou gumovou zátkou, uzatvorená tmavočerveným hliníkovým vyklápacím viečkom.

### Rozpúšťadlo

Priehľadná sklenená ampulka typu I (5 ml).

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

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok karmustín na infúzny koncentrát neobsahuje konzervačnú látku a nie je určený na použitie ako viacdávková injekčná liekovka. Rekonštitúcia a ďalšie riedenia sa majú uskutočňovať v aseptických podmienkach.

Suchý zmrazený liek neobsahuje žiadne konzervačné látky a je vhodný len na jedno použitie. Lyofilizát môže mať vzhľad jemného prášku. Vzhľadom na mechanickú nestabilitu kusu vysušeného zmrazením sa však pri manipulácii môže zdať ťažší a hrudkovitejší ako práškový lyofilizát. Prítomnosť olejového filmu môže naznačovať tavenie lieku. Takéto lieky nie sú akceptované na použitie z dôvodu rizika výkyvov teploty na viac ako 30 °C. Takýto liek sa nemá ďalej používať. Ak si nie ste istý, či je liek dostatočne chladený, mali by ste ihneď skontrolovať všetky injekčné liekovky v škatuli. Pri kontrole držte liekovku v jasnom svetle.

### Rekonštitúcia a riedenie prášku na infúzny koncentrát

Injekčnú liekovku karmustínu (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.

Potom do roztoku alkoholu asepticky pridajte 27 ml sterilnej vody na injekciu. Zásobný roztok v objeme 30 ml je potrebné dôkladne premiešať. Po rekonštitúcii vykonanej podľa pokynov sa vytvorí číry, bezfarebný až svetložltý zásobný roztok.

Zásobný roztok v objeme 30 ml sa má okamžite riediť jeho pridaním do 500 ml injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo do 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) v sklenenej nádobe. Riedený roztok v objeme 530 ml (t. j. roztok pripravený na použitie) sa má pred podaním miešať minimálne 10 sekúnd. Roztok pripravený na použitie sa má podávať počas 1 - 2 hodín a podávanie sa má dokončiť do 3 hodín po rekonštitúcii.

Podávanie infúzie sa má vykonať pomocou PE infúznej súpravy bez obsahu PVC.

Pri podávaní lieku sa použije nádoba z vhodného skleneného materiálu. Okrem toho roztok pripravený na použitie musí byť chránený pred svetlom (napr. hliníkovou fóliou obtočenou okolo nádoby roztoku pripraveného na použitie) a prednostne uchovávaný pri teplote nižšej ako 20 °C– 22 °C, pretože karmustín sa pri vyššej teplote rozkladá rýchlejšie.

Ak podávanie infúzie lieku Carmustine medac 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.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko  
tel.: +49 4103 8006-0  
fax: +49 4103 8006-100  
e-mail: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1278/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. júl 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. máj 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií zverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Carmustine medac 100 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát  
karmustín

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom na infúzny koncentrát obsahuje 100 mg karmustínu.  
Po rekonštitúcii a riedení obsahuje jeden ml roztoku 3,3 mg karmustínu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Etanol. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka so 100 mg prášku  
1 ampulka s 3 ml rozpúšťadla

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jedno použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a riedení.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: s liekom manipulujte opatrne. Zabráňte kontaktu pokožky s infúznym koncentrátom.  
Môže spôsobiť vrodené chyby.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Po rekonštitúcii/riedení: čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce a prepravujúce v chlade.

Injekčnú liekovku a ampulku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Musia sa dodržiavať pokyny pre bezpečnú likvidáciu antineoplastických látok.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1278/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

### **INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM**

#### **1. NÁZOV LIEKU**

Carmustine medac 100 mg prášok na infúzny koncentrát

karmustín

#### **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna injekčná liekovka s práškom na infúzny koncentrát obsahuje 100 mg karmustínu.

Po rekonštitúcii a riedení obsahuje jeden ml roztoku 3,3 mg karmustínu.

#### **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

#### **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

100 mg

#### **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Len na jedno použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a riedení.

#### **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxické: s liekom manipulujte opatrne. Zabráňte kontaktu pokožky s infúznym koncentrátom. Môže spôsobiť vrodené chyby.

#### **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

#### **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte a prepravujte v chlade.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

#### **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Musia sa dodržiavať pokyny pre bezpečnú likvidáciu antineoplastických látok.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1278/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM B.**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**AMPULKA S ROZPÚŠŤADLOM**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo pre liek Carmustine medac  
Etanol, bezvodý  
i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Len na rozpúšťanie

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

3 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Carmustine medac 100 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát karmustín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Carmustine medac a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Carmustine medac
3. Ako používať Carmustine medac
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Carmustine medac
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Carmustine medac a na čo sa používa**

Carmustine medac je liek, ktorý obsahuje karmustín. Karmustín patrí do skupiny protinádorových liekov známych ako deriváty nitrózomocoviny, ktoré spomaľujú rast rakovinových buniek.

Karmustín je indikovaný dospelým pri nasledujúcich malígnych novotvaroch ako monoterapia alebo v kombinácii s inými antineoplastickými liekmi a/alebo inými terapeutickými opatreniami (rádioterapia, chirurgický zákrok):

- nádory mozgu (glioblastóm, gliómy na mozgovom kmeni, meduloblastóm, astrocytóm a ependymóm), metastázy v mozgu,
- sekundárna terapia non-Hodgkinovho lymfómu a Hodgkinovej choroby
- nádory gastrointestinálneho (tráviaceho) traktu
- malígy melanóm (rakovina kože)
- ako prípravná liečba pred autológou transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek (HPCT) pri malígnych hematologických chorobách (Hodgkinova choroba / non- Hodgkinov lymfóm).

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Carmustine medac**

**Nepoužívajte Carmustine medac:**

- ak ste alergický na karmustín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak trpíte útlmom tvorby krvných buniek v kostnej dreni a počet krvných doštičiek, bielych krviniek (leukocytov) alebo červených krviniek (erytrocytov) je preto znížený buď v dôsledku chemoterapie alebo z iných príčin,
- ak trpíte poruchou funkcie obličiek vyššieho stupňa,
- u detí a dospievajúcich,
- ak dojčíte.

## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Carmustine medac, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Hlavným vedľajším účinkom tohto lieku je oneskorený útlm kostnej drene, ktorý sa môže prejavovať ako únava, krvácanie z kože a slizníc, ako aj infekcia a horúčka spôsobená zmenami v krvi. Z tohto dôvodu bude lekár každý týždeň počas najmenej 6 týždňov po podaní dávky sledovať váš krvný obraz. Odporúčané dávkovacie cykly lieku Carmustine medac sa nemajú podávať častejšie ako raz za šesť týždňov. Dávka sa potvrdí na základe krvného obrazu.

Pred liečbou podstúpíte testy na kontrolu funkcie pečene, pľúc a obličiek a počas liečby sa budú tieto funkcie pravidelne pozorovať.

Vzhľadom na to, že použitie lieku Carmustine medac môže viesť k poškodeniu pľúc, pred začatím liečby sa vykoná RTG vyšetrenie v oblasti hrudníka a funkcie pľúc (pozri tiež časť „Možné vedľajšie účinky“).

Liečba vysokými dávkami lieku Carmustine medac (až 600 mg/m<sup>2</sup>) sa vykonáva len v kombinácii s následnou transplantáciou kmeňových buniek. Takáto vyššia dávka môže zvýšiť frekvenciu alebo závažnosť pľúcnej, obličkovej, pečenej, srdcovej a gastrointestinálnej (trávacieho traktu) toxicity, ako aj infekcií a porúch rovnováhy elektrolytov (nízke hladiny draslíka, horčíka, fosfátu v krvi).

Po liečbe chemoterapeutikami sa môže ako vedľajšia reakcia súvisiaca s liečbou vyskytnúť bolesť žalúdka (neutropenická enterokolitída).

Váš lekár sa s vami porozpráva o možnom poškodení pľúc a alergických reakciách a ich príznakoch. Ak sa takéto príznaky objavia, okamžite kontaktujte svojho lekára (pozri časť 4).

## Deti a dospelí

Carmustine medac sa nesmie používať u detí a dospelých vo veku < 18 rokov.

## Iné lieky a Carmustine medac

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ako napr:

- fenytoín, používaný pri epilepsii,
- dexametazón, používaný ako protizápalový a imunosupresívny liek,
- cimetidín používaný pri žalúdočných problémoch, ako je porucha trávenia,
- digoxín používaný pri abnormálnom srdcovom rytme,
- melfalan, protinádorový liek.

## Carmustine medac a alkohol

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zmeniť účinky iných liekov.

## Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

### Tehotenstvo a plodnosť

Carmustine medac sa nesmie používať počas tehotenstva, pretože môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Z tohto dôvodu sa tento liek za normálnych okolností nemá podávať tehotným ženám. Ak sa používa počas tehotenstva, pacientka si musí byť vedomá potenciálneho rizika pre nenarodené dieťa. Ženám v plodnom veku sa odporúča používať účinnú antikoncepciu, aby neotehotneli počas liečby a aspoň 6 mesiacov po liečbe týmto liekom.

Mužskí pacienti majú používať antikoncepčné prostriedky počas liečby liekom Carmustine medac a aspoň 6 mesiacov po jej skončení, aby ich partnerka neotehotnela.

### Dojčenie

Počas liečby týmto liekom a až 7 dní po skončení liečby nesmiete dojčiť. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Carmustine medac nemá žiadny vplyv alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pred vedením vozidla alebo obsluhou akýchkoľvek nástrojov alebo strojov sa musíte poradiť so svojim lekárom, pretože množstvo alkoholu v tomto lieku môže narušiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **Carmustine medac obsahuje etanol (alkohol)**

Tento liek obsahuje 2,4 g alkoholu (etanolu) v jednej liekovke, čo zodpovedá 25,92 g na maximálnu dávku (10 % obj.). Množstvo v maximálnej dávke (600 mg/m<sup>2</sup> u 70-kilogramového pacienta) tohto lieku zodpovedá 648 ml piva alebo 259 ml vína.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Je to kvôli vplyvu na váš úsudok a rýchlosť vašich reakcií.

Ak máte epilepsiu alebo problémy s pečeňou, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov. Poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak užívate iné lieky.

Ak ste tehotná, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

### **3. Ako používať Carmustine medac**

Carmustine medac vám bude vždy podávať zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s používaním protirakovinových liekov.

#### **Dospelí**

Dávka je založená na vašom zdravotnom stave, veľkosti tela a odpovedi na liečbu. Obvykle sa podáva minimálne raz za 6 týždňov. Odporúčaná dávka lieku Carmustine medac v monoterapii u pacientov bez predchádzajúcej liečby je 150 až 200 mg/m<sup>2</sup>, ktorá sa podáva intravenózne každých 6 týždňov. Môže sa podať ako jedna dávka alebo rozdelená na denné infúzie, napríklad 7 až 100 mg/m<sup>2</sup>, počas dvoch po sebe nasledujúcich dní. Dávka bude tiež závisieť od toho, či sa liek Carmustine medac podáva s inými protinádorovými liekmi.

Dávky sa upravujú podľa toho, ako budete odpovedať na liečbu.

Odporúčaná dávka lieku Carmustine medac podávaná v kombinácii s inými chemoterapeutikami pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek je 300 – 600 mg/m<sup>2</sup> intravenózne (do žily).

Váš krvný obraz sa bude často kontrolovať, aby sa predišlo toxicite v kostnej dreni a v prípade potreby sa dávka upraví.

#### **Spôsob podávania**

Po rekonštitúcii a riedení sa liek Carmustine medac podáva do žily kvapkadlom (intravenózne) počas jednej až dvoch hodín, pričom liek má byť chránený pred svetlom. Trvanie infúzie nemá byť kratšie ako jedna hodina, aby sa predišlo páleniu a bolesti v oblasti vpichu. Oblasť vpichu sa bude počas podávania sledovať.

Dĺžku liečby určí lekár a u každého pacienta sa môže líšiť.

#### **Ak použijete viac lieku Carmustine medac, ako máte**

Keďže vám tento liek bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že dostanete nesprávnu dávku. Ak máte nejaké obavy týkajúce sa množstva lieku, ktorý ste dostali, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

#### **Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:**

Akákoľvek náhla dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním, opuch očných viečok, tváre alebo pier, vyrážka alebo svrbenie (najmä postihujúce celé telo) a pocit že omdliete. Môže ísť o príznaky vážnej alergickej reakcie.

#### **Carmustine medac môže spôsobiť nasledujúce vedľajšie účinky:**

##### **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Oneskorená myelosupresia (zníženie počtu krvných buniek v kostnej dreni), čo môže viesť k zvýšenej pravdepodobnosti vzniku infekcií, ak sa zníži počet bielych krviniek,
- Ataxia (nedostatok voľnej koordinácie svalových pohybov),
- Závraty,
- Bolesť hlavy,
- Prechodné sčervenanie oka, rozmazané videnie v dôsledku krvácania sietnice,
- Hypotenzia (pokles krvného tlaku),
- Flebitída (zápal žíl) spojená s bolesťou, opuchom, so začervenaním a s citlivosťou,
- Poruchy dýchania (poruchy súvisiace s pľúcami) sprevádzané dýchacími problémami. Tento liek môže spôsobiť vážne (možno až smrteľné) poškodenie pľúc. K poškodeniu pľúc môže dôjsť niekoľko rokov po liečbe. Ak sa u vás vyskytne niektorý z uvedených príznakov, ihneď o tom informujte svojho lekára: namáhavé dýchanie, pretrvávajúci kašeľ, bolesť na hrudníku, pretrvávajúca slabosť/únava,
- Závažná nevoľnosť a vracanie,
- Po použití na koži zápal kože (dermatitída),
- Náhodný kontakt s pokožkou môže spôsobiť prechodnú hyperpigmentáciu (stmavnutie oblastí pokožky alebo nechtov).

##### **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Akútne leukémia a dysplázia kostnej drene (abnormálny vývoj kostnej drene). Medzi symptómy môže patriť krvácanie z ďasien, bolesť kostí, horúčka, časté infekcie, časté alebo závažné krvácanie z nosa, uzlíky spôsobené opuchnutými lymfatickými uzlinami v hrdle a okolo hrdla, pod pažou, na bruchu alebo v slabine, bledá koža, dýchavičnosť, slabosť, únava, resp. celkový úbytok energie,
- Anémia (zníženie počtu červených krviniek v krvi),
- Encefalopatia (porucha mozgu). Medzi symptómy môže patriť svalová slabosť v jednej časti tela, nerozhodnosť alebo slabá koncentrácia, nekontrolované šklbanie, chvenie, ťažkosti pri rozprávaní alebo prehltaní, záchvaty,
- Nechutenstvo,
- Zápcha,
- Hnačka,
- Zápal v ústach a zápal pier,

- Reverzibilná toxicita pečene pri vysokodávkovvej liečbe. To môže mať za následok zvýšenie pečenečných enzýmov a bilirubínu (zistené krvnými testami),
- Alopécia (vypadávanie vlasov),
- Začervenanie pokožky,
- Reakcie v mieste vpichu injekcie.

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Venó-okluzívne ochorenie (progresívne blokovanie žíl), ak sa zablokujú veľmi malé (mikroskopické) žilky v pečeni. Medzi symptómy môže patriť: hromadenie tekutiny v bruchu, zväčšenie sleziny, závažné krvácanie v pažeráku, žltkasté sfarbenie kože a očných bielok,
- Problémy s dýchaním spôsobené intersticiálnou fibrózou (pri nižších dávkach),
- Problémy s obličkami,
- Gynekomastia (rast prsníkov u mužov).

**Neznáme** (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Svalová bolesť,
- Záchvaty (kŕče) vrátane epileptických stavov,
- Poškodenie tkaniva v dôsledku úniku v injekčnej oblasti,
- Akékoľvek prejavy infekcie,
- Neplodnosť.
- Zistilo sa, že karmustín nepriaznivo ovplyvňuje vývoj nenarodených detí.
- Neobvyklé hladiny elektrolytov (a poruchy rovnováhy elektrolytov (nízke hladiny draslíka, horčíka, fosfátu v krvi))

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Carmustine medac**

Tento liek bude uchovávať váš lekár alebo zdravotnícky pracovník.

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú a prepravujú v chlade (2°C – 8°C).

Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### Po rekonštitúcii a riedení

Carmustine medac je stabilný 3 hodiny po rekonštitúcii, ak sa uchováva v sklenenej nádobe chránenej pred svetlom.

Roztok sa má podať do 3 hodín po rekonštitúcii a riedení lieku. Roztok sa má chrániť pred svetlom až do skončenia podávania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Carmustine medac obsahuje

- Liečivo je karmustín.  
Každá injekčná liekovka s práškom na infúzny koncentrát obsahuje 100 mg karmustínu. Po rekonštitúcii a riedení obsahuje jeden ml roztoku 3,3 mg karmustínu.
- Pomocné látky:
  - Prášok: žiadne pomocné látky.
  - Rozpúšťadlo: etanol, bezvodý.

### Ako vyzerá Carmustine medac a obsah balenia

Carmustine medac je prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát.

Prášok je biely až takmer biely prášok v hnedej sklenenej injekčnej liekovke.

Rozpúšťadlo je bezfarebná číra tekutina v priehľadnej sklenenej ampulke.

Jedno balenie lieku Carmustine medac obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku so 100 mg prášku a jednu sklenenú ampulku s 3 ml rozpúšťadla.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

tel.: +49 4103 8006-0

fax: +49 4103 8006-100

e-mail: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

### Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

### Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

*Táto informácia stručne opisuje prípravu a/alebo zaobchádzanie, inkompatibility, dávkovanie lieku, predávkovanie alebo opatrenia pre sledovanie a laboratórne vyšetrenia podľa aktuálneho súhrnu charakteristických vlastností lieku.*

Prášok lieku Carmustine medac na infúzny koncentrát neobsahuje žiadnu konzervačnú látku a nie je určený na použitie ako viacdávková injekčná liekovka. Rekonštitúcia a ďalšie riedenia sa majú uskutočňovať v aseptických podmienkach.

Dodržiavaním odporúčaných podmienok na uchovávanie je možné zabrániť rozkladu neotvorenej injekčnej liekovky až do dátumu expirácie uvedeného na obale.

Suchý zmrazený liek neobsahuje žiadne konzervačné látky a je vhodný len na jedno použitie. Lyofilizát môže mať vzhľad jemného prášku. Vzhľadom na mechanickú nestabilitu kusu vysušeného zmrazením sa však pri manipulácii môže zdať ťažší a hrudkovitejší ako práškový lyofilizát. Prítomnosť olejového filmu môže naznačovať tavenie lieku. Takéto lieky nie sú akceptované na použitie z dôvodu rizika výkyvov teploty na viac ako 30 ° C. Tento liek sa nemá ďalej používať. Ak si nie ste istý, či je

liek dostatočne chladený, mali by ste ihneď skontrolovať všetky injekčné liekovky v škatuli. Pri kontrole držte liekovku v jasnom svetle.

#### Rekonštitúcia a riedenie prášku na infúzny koncentrát

Rozpustíte 100 mg v prášku karmustínu na infúzny koncentrát v 3 ml dodaného sterilného chladeného etanolového rozpúšťadla v primárnom obale (hnedá sklenená injekčná liekovka). Pred pridaním sterilnej vody na injekcie sa karmustín musí v etanole úplne rozpustiť. Potom do roztoku alkoholu asepticky pridajte 27 ml sterilnej vody na injekcie. Zásobný roztok v objeme 30 ml je potrebné dôkladne premiešať. Podľa odporúčaní sa po rekonštitúcii vytvorí číry, bezfarebný až svetložltý zásobný roztok.

Zásobný roztok v objeme 30 ml sa má okamžite riediť jeho pridaním do 500 ml injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo do 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) v sklenených nádobách. Riedený roztok v objeme 530 ml (t. j. roztok pripravený na použitie) sa má pred podaním miešať minimálne 10 sekúnd.

#### pH a osmolarita infúzných roztokov pripravených na použitie sú

pH 4,0 až 5,0 a 385 – 397 mOsm/l (ak sa riedi injekčným roztokom glukózy 50 mg/ml [5 %]) a pH 4,0 až 6,8 a 370 – 378 mOsm/l (ak sa riedi injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)).

#### Spôsob podávania

Rekonštituovaný a riedený roztok (t. j. roztok pripravený na použitie) sa musí podať intravenózne a má sa podávať intravenóznym kvapkaním počas jednej až dvoch hodín a podávanie sa má dokončiť do 3 hodín po rekonštitúcii/riedení lieku. Podávanie infúzie sa má vykonať pomocou PE infúznej súpravy bez obsahu PVC.

Počas podávania lieku sa musí použiť nádoba z vhodného skleneného materiálu. Okrem toho roztoky pripravené na použitie musia byť chránené pred svetlom (napr. hliníkovou fóliou obtočenou okolo nádoby roztoku pripraveného na použitie) a prednostne uchovávané pri teplotách nižších ako 20 – 22 ° C, pretože karmustín sa pri vyšších teplotách rozkladá rýchlejšie.

Podávanie infúzie sa má vykonať pomocou polyetylénovej infúznej súpravy bez obsahu PVC.

Podávanie infúzie lieku Carmustine medac v kratších časových intervaloch môže v mieste vpichu spôsobiť intenzívnu bolesť a pálenie. Oblasť vpichu sa má počas podávania monitorovať.

Musia sa dodržiavať pokyny pre bezpečnú manipuláciu a likvidáciu antineoplastických látok.

#### Dávkovanie a laboratórne vyšetrenia

##### Úvodné dávky

Odporúčaná dávka lieku Carmustine medac v monoterapii u pacientov bez predchádzajúcej liečby je 150 až 200 mg/m<sup>2</sup>, ktorá sa podáva intravenózne každých 6 týždňov. Môže sa podať ako jedna dávka alebo rozdelená na denné infúzie, napríklad 75 až 100 mg/m<sup>2</sup>, počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

Ak sa liek Carmustine medac používa v kombinácii s inými myelosupresívnymi liekmi alebo u pacientov s vyčerpanou rezervou kostnej drene, dávky sa majú upraviť podľa hematologickeho profilu pacienta, ako je to uvedené ďalej.

##### Monitorovanie a nasledujúce dávky

Cyklus liečby liekom Carmustine medac sa nemá opakovať, kým sa cirkulujúce krvné elementy nevrátia na prijateľné hladiny (krvné doštičky nad 100 000/mm<sup>3</sup>, leukocyty nad 4 000/mm<sup>3</sup>), k čomu dochádza zvyčajne do šiestich týždňov. Krvný obraz sa má pravidelne sledovať a liečebné cykly sa nemajú opakovať skôr ako uplynie šesť týždňov z dôvodu oneskorenej hematologickej toxicity. Nasledujúce dávky po úvodnej dávke sa majú upraviť podľa hematologickej odpovede pacienta na predchádzajúcu dávku, a to v prípade monoterapie, ako aj pri kombinovanej terapii s inými myelosupresívnymi liekmi. Nasledujúca schéma je navrhnutá ako návod na úpravu dávky:

| <i>Nadir po predchádzajúcej dávke</i> |                                      | <i>Percento predchádzajúcej dávky, ktorá sa má podať</i> |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|
| <i>Leukocyty/mm<sup>3</sup></i>       | <i>Krvné doštičky/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%  |

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

Neexistujú žiadne obmedzenia týkajúce sa trvania liečby karmustínom. V prípade, že nádor ostane nevyliciteľný alebo sa objavia závažné alebo netolerovateľné nežiaduce reakcie, terapia karmustínom sa musí ukončiť.

#### Prípravná liečba pred HPCT

Karmustín sa podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami pacientom s malígnymi hematologickými chorobami pred HPCT v dávke 300 600 mg/m<sup>2</sup> intravenózne.

#### Osobitné populácie

##### Pediatrická populácia

Z bezpečnostných dôvodov sa karmustín nesmie používať u detí vo veku < 18 rokov.

##### Starší pacienti

Vo všeobecnosti, dávka pre staršieho pacienta sa má vyberať opatrne. Vzhľadom na vyššiu frekvenciu zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca sa zvyčajne začína na najnižšom konci rozsahu dávky 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, má sa sledovať rýchlosť glomerulárnej filtrácie a dávka sa má podľa toho znižovať.

##### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa dávka lieku Carmustine medac má znížiť, ak je znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie.

##### Kompatibilita alebo inkompatibilita s nádobami

Intravenóznym roztokom nie je v polyvinylchloridových nádobách stabilný. Všetky plasty prichádzajúce do kontaktu s infúznym roztokom karmustínu (napríklad infúzna súprava atď.) majú byť polyetylénové plasty bez obsahu PVC. V opačnom prípade sa majú použiť pomôcky zo skla.