

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carmustine Obvius 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 ampulka 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: bílý až téměř bílý prášek nebo lyofilizát.

Rozpouštědlo: bezbarvá čirá tekutina.

pH a osmolarita infuzního roztoku připraveného k použití jsou:

pH 4,0 až 5,0 a 385–397 mosm/l (při naředění v injekčním roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml [5 %]) a

pH 4,0 až 6,8 a 370–378 mosm/l (při naředění v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml [0,9 %]).

## 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), metastázy na mozku,
- sekundární terapie v případě ne Hodgkinovy lymfomy a Hodgkinovy choroby,
- nádory gastrointestinálního traktu,
- maligní melanom v kombinaci s jinými cytostatiky
- jako přípravná léčba před autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u maligních hematologických onemocnění (Hodgkinova choroba / ne Hodgkinový lymfom).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

## Dávkování

### Úvodní dávky

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

Při použití přípravku Carmustine Obvius 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.

### Sledování a následné dávky

Cyklus přípravku Carmustine Obvius 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 odpovědi 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).

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 ostatními chemoterapeutiky v dávce 300–600 mg/m<sup>2</sup> 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. Začněte 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 snížena dávka.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné dávku přípravku Carmustine Obvius snížit, pokud mají sníženou glomerulární filtraci.

#### Způsob podání

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

Po rekonstituci prášku dodávaným rozpouštědlem je třeba přidáním dalších 27 ml vody připravit roztok k injekčnímu podání. Rekonstituce a ředění dle doporučení poskytnou průhledný bezbarvý až lehce nažloutlý kompletní roztok, který je nutné dále naředit 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Výsledný infuzní roztok připravený k použití podejte okamžitě intravenózní infuzí během jedné až dvou hodin. Roztok chraňte před světlem. Infuzi nepodávejte rychleji než během jedné hodiny, v opačném případě dojde k pálení a bolesti v oblasti injekční aplikace. Během podávání sledujte oblast injekční aplikace.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty nitrosomočoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

závažný útlum kostní dřeně

závažná (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 být provázaná s dávkou u kumulativních dávek 1 200 až 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 difúzní kapacity oxidu uhelnatého (DLCO).

U žen bylo při léčbě přípravky léčebnými režimy a HPCT nahlášeno zvýšené riziko plicní toxicity. Dosud bylo popsáno zvýšené riziko u vlastní léčby včetně 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/m<sup>2</sup>) 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 myši 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 1, bod 4.2). Během terapie je nutné pravidelně kontrolovat a sledovat jaterní, ledvinové a plicní funkce (viz bod 4.8). Dávky přípravku Carmustine Obvius neopakujte dříve než jednou za 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 600 mg/m<sup>2</sup> tohoto léčivého přípravku podávaná dospělému o tělesné hmotnosti 70 kg má za následek expozici ethanolu v hodnotě 370 mg/kg, což může způsobit nárůst koncentrace alkoholu v krvi na přibližně 61,7 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 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).

##### 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.

#### **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 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 (viz bod 5.3). Při použití přípravku Carmustine Obvius během těhotenství nebo jestliže pacientka otěhotní při používání (podávání) přípravku Carmustine Obvius, 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 Obvius 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**

Přípravek Carmustine Obvius nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebo je tento vliv zanedbatelný. 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 přípravku nebo pivotních 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.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky karmustinu uvedené dle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a konvencích 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 rámci každé kategorie frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Akutní leukémie, 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 omezující dávku).
	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	Hepatotoxicita, reverzibilní, rozvíjející se až 60 dní po podání (vysokodávková terapie a omezující dávku), s následujícími příznaky: - bilirubin, reverzibilní zvýšení, - alkalická fosfatáza, reversibilní zvýšení, - AST (SGOT), reversibilní zvýšení.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Dermatitida u topického použití se zlepšuje snížením koncentrace látky ve směsi, hyperpigmentace, přechodná, s náhodným kožním kontaktem.

	Časté	Alopecie, zarudnutí (vzhledem k alkoholu v rozpouštědlu; 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 42 až 56 dní po podání. Myelosuprese je spojená s dávkou a kumulativní dávkou, často je bifázická.

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Plicní fibróza (s fatálními následky), plicní infiltrace.

Plicní toxicita byla pozorována u až 30 % pacientů. V případech s časným rozvojem plicní toxicity (do 3 let od zahájení léčby) došlo k vzniku plicních infiltrátů a/nebo plicní fibrózy, přičemž některé případy byly fatální. Pacienti byli ve věku 22 měsíců až 72 let. Rizikové faktory zahrnují kouření, respirační onemocnění, preexistující radiografické abnormality, následné nebo souběžné ozařování hrudníku a kombinaci s jinými léčivými 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 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/m<sup>2</sup> a intersticiální plicní onemocnění u dlouhodobé terapie a kumulativní dávky >1 400 mg/m<sup>2</sup>.

##### 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. Nauzea a zvracení jsou závažné a začínají do 2 až 4 hodin od podání, přetrvávají 4 až 6 hodin.

#### Renální toxicita

Renální toxicita je vzácná, ale objevuje se u kumulativních dávek  $<1\ 000 \text{ mg/m}^2$ .

#### 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

### **4.9 Předávkování**

Hlavním příznakem intoxikace je myelosuprese. Kromě toho se můžou objevit následující závažné nežádoucí účinky: jaterní nekróza, intersticiální pneumonitida, encefalomyelitida. Není k dispozici specializovaná protilátka.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, alkylační látky, deriváty nitrosomočoviny, ATC kód: L01AD01

#### Mechanismus účinku

Karmustin je cytostatikum nitrosoureového typu 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

Cytostatické a toxické účinky karmustinu můžou být způsobeny jeho metabolity. Karmustin a spojené nitrosourey jsou ve vodných roztocích nestabilní a prochází spontánní degradací na reaktivní meziproducty, které jsou schopné alkylace a karbamoylace. Alkylační meziproducty jsou pravděpodobně zodpovědné za protinádorový účinek karmustinu. Názory na roli karbamoylačních meziproductů 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 můžou mediovat určité toxické účinky karmustinu.

Vzhledem ke svému lipofilnímu charakteru karmustin prochází hematoencefalickou bariérou lehce.

#### Pediatriká populace

Vzhledem k vysokému riziku plicní toxicity se přípravek Carmustine Obvius nepoužívá 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 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 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 cytostatické a toxické účinky.

#### Eliminace

Přibližně 60 až 70 % celkové dávky se vyloučí v moči během 96 hodin a asi 10 % v podobě vydechaného CO<sub>2</sub>. 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 lidské dávce. Karmustin ovlivňoval fertilitu potkaních samic v dávkách vyšších než lidská dávka. Karmustin byl na klinicky relevantních dávkových hladinách kancerogenní u potkanů a myší.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Bez pomocných látek.

#### Rozpouštědlo

Bezvodý ethanol.

### **6.2 Inkompatibility**

Intravenózní roztok není stabilní v polyvinylchloridových nádobách. Všechny plasty přicházející do kontaktu s infuzním roztokem karmustinu (např. infuzní souprava atd.) musí být z polyetylenu bez obsahu PVC. V opačném případě použijte skleněné pomůcky.

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřená injekční lahvička

3 roky

#### Po rekonstituci a naředění

Roztok má být podán do 3 hodin po rekonstituci a naředění přípravku. Roztok má být až do konce podání chráněn před světlem.

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

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku a ampulku 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 hnědého skla třídy I (50 ml) se světle šedou 20mm bromobutylovou pryžovou zátkou a uzavřená tmavě červeným hliníkovým odtrhovacím krytem.

### Rozpouštědlo

Ampulka z čirého skla třídy I (5 ml).

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

Suchý zmrazený přípravek neobsahuje žádné konzervační látky a je vhodný pouze k jednorázovému použití. Lyofilizát může mít vzhled jemného prášku, nicméně manipulace může způsobit, že se v důsledku mechanické nestability lyofilizovaného koláče objeví jako těžší a hrudkovitý lyofilizát než jako práškový lyofilizát.

Přítomnost tenké olejovité vrstvy může ukazovat na tání léčivého přípravku. Takové přípravky nejsou přijatelné k použití vzhledem k riziku teplotních výkyvů více než 30 °C. Tento léčivý přípravek nemá být dále používán. Pokud si nejste jisti, jestli je přípravek adekvátně chlazen, pak byste měli okamžitě zkontrolovat každou injekční lahvičku v krabici. Při kontrole držte injekční lahvičku v jasném světle.

### Rekonstituce a ředění prášku pro koncentrát pro infuzní roztok

Rozpusťte karmustin (100 mg prášku) se 3 ml dodávaného sterilního chlazeného rozpouštědla ethanolu v primárním obalu (hnědá skleněná injekční lahvička). Karmustin musí být úplně rozpuštěn v ethanolu před přidáním sterilní vody pro injekci.

Poté do roztoku alkoholu asepticky přidejte 27 ml sterilní vody pro injekci. 30 ml zásobního roztoku je třeba pečlivě promíchat. Rekonstitucí, provedenou dle doporučení, se vytvoří čirý, bezbarvý až světle žlutý zásobní roztok.

30 ml zásobního roztoku je nutné ihned naředit přidáním 30 ml zásobního roztoku buď do 500 ml 5% roztoku glukózy nebo do 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) ve skleněných nádobách. 530 ml naředěného roztoku (tzn. roztok připravený k použití) se má před podáním minimálně 10 sekund míchat. Roztok připravený k použití se má podávat během 1 až 2 hodin a podání má být dokončeno dříve než 3 hodiny od rekonstituce přípravku.

Podávání infuze má být prováděno za použití PE infuzní soupravy bez obsahu PVC.

Během podávání léčivého přípravku je nutné použít vhodnou skleněnou nádobu. Dále musí být roztok připravený k použití chráněn před světlem (např. použitím Al fólie k obalení kolem nádoby s roztokem připraveným k použití), ideálně jej udržujte při teplotě pod 20 °C až 22 °C, jelikož karmustin se při vyšších teplotách rychleji rozkládá.

Infuzní podání přípravku Carmustine Obvius za dobu kratší než 1 hodina může v místě injekce vyvolat intenzivní bolest a pálení (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**

Obvius Investment B.V.  
De Cuserstraat 93  
1081 CN Amsterdam  
Nizozemsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**  
EU/1/18/1278/001

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

Datum první registrace: 19. 7. 2018

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

European Pharma Hub Ltd  
7000/9 hrsz, warehouse 15 and 16  
Gyál, 2360  
MAĎARSKO

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Carmustine Obvius 100 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok  
carmustinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje carmustinum 100 mg.  
Po rekonstituci a naředění obsahuje jeden ml roztoku carmustinum 3,3 mg.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Ethanol. Podrobnější informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahující 100 mg prášku  
Jedna ampulka obsahující 3 ml rozpouštědla

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: Zacházejte opatrně. Zabraňte kontaktu kůže s koncentrátem pro infuzní roztok. Může způsobovat vrozené vady.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci/naředění: Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku naleznete v příbalové informaci.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a přepravujte v chladu.

Uchovávejte injekční lahvičku a ampulku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Dodržujte pokyny pro bezpečnou likvidaci cytostatik.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Obvius Investment B.V.  
De Cuserstraat 93  
1081 CN Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1278/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### LAHVIČKA S PRÁŠKEM

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Carmustine Obvius 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
carmustinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje carmustinum 100 mg.  
Po rekonstituci a naředění obsahuje jeden ml roztoku carmustinum 3,3 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
100 mg

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: Zacházejte opatrně. Zabraňte kontaktu kůže s koncentrátem pro infuzní roztok. Může způsobovat vrozené vady.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a přepravujte v chladu.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Dodržujte pokyny pro bezpečnou likvidaci cytostatik.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Obvius Investment B.V.  
De Cuserstraat 93  
1081 CN Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1278/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**AMPULKA S ROZPOUŠTĚDLEM**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Carmustine Obvius  
bezvodý ethanol  
i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Pouze pro rozpouštění

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

3 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Carmustine Obvius 100 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok carmustinum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Carmustine Obvius a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Carmustine Obvius podán
3. Jak se přípravek Carmustine Obvius používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Carmustine Obvius uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Carmustine Obvius a k čemu se používá**

Carmustine Obvius je léčivý přípravek obsahující karmustin. Karmustin patří do skupiny protinádorových léčiv označovaných jako nitrosomočovina, které zpomalují růst nádorových buněk.

Karmustin je účinný u těchto maligních novotvarů buď samostatný nebo v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky a/nebo léčebnými postupy (radioterapie - ozařování, chirurgický zákrok):

- nádory mozku (glioblastom, gliomy mozkového kmene, meduloblastom, astrocytom a ependymom), metastázy v mozku,
- sekundární léčba v případě ne Hodgkinského lymfomu a Hodgkinovy choroby,
- nádory trávicího systému
- maligní melanom (rakovina kůže)
- jako přípravná léčba před autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) (transplantace vlastních krvetvorných buněk) u maligních hematologických onemocnění (Hodgkinova choroba / ne Hodgkinský lymfom).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Carmustine Obvius používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Carmustine Obvius:**

- jestliže jste alergický(á) na karmustin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud trpíte sníženou tvorbou krvinek v kostní dřeni a Váš počet destiček, bílých krvinek (leukocytů) nebo červených krvinek (erytrocytů) je tudíž snížen, ať už v důsledku chemoterapie nebo z jiných příčin,
- jestliže trpíte onemocněním ledvin vyššího stupně,
- u dětí a dospívajících,
- jestliže kojíte.

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Carmustine Obvius se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.



Hlavním nežádoucím účinkem tohoto léku je opožděné potlačení funkce kostní dřeně, které se může projevit jako únava, krvácení z kůže a sliznic a infekce a horečka v důsledku změn krve. Z toho důvodu bude lékař každý týden po dobu minimálně 6 týdnů po podání dávky kontrolovat Váš krevní obraz. V doporučené dávce se cykly přípravku Carmustine Obvius nebudou opakovat častěji než jednou za 6 týdnů. Dávka bude potvrzena krevním obrazem.

Před léčbou podstoupíte vyšetření jaterních, ledvinových a plicních funkcí. Ty budou během léčby dále pravidelně sledovány.

Jelikož použití přípravku Carmustine Obvius může vést k poškození plic, před zahájením léčby podstoupíte rentgenové vyšetření hrudníku a plicních funkcí (viz také část „Možné nežádoucí účinky“).

Vysokodávková léčba přípravkem Carmustine Obvius (až 600 mg/m<sup>2</sup>) se podává pouze v kombinaci s následnou transplantací kmenových buněk. Tato vyšší dávka může zvýšit četnost nebo závažnost plicní, ledvinové, jaterní, srdeční a gastrointestinální (týkající se žaludku a střev) toxicity a infekcí, jakož i narušit rovnováhu elektrolytů (nízká hladina draslíku, hořčíku, fosfátu v krvi).

Jako nežádoucí účinek související s léčbou chemoterapeutiky se může objevit bolest břicha (neutropenická enterokolitida).

Lékař Vám vysvětlí riziko poškození plic a alergických reakcí a jejich příznaky. Pokud se takové příznaky objeví, ihned kontaktujte svého lékaře (viz bod 4).

### **Děti a dospívající**

Přípravek Carmustine Obvius se nesmí používat u dětí a dospívajících do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Carmustine Obvius**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech dalších lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků bez lékařského předpisu jako např.:

- Fenytoin používaný k léčbě epilepsie
- Dexamethason používaný jako protizánětlivý a imunosupresivní (potlačující obranyschopnost) přípravek
- Cimetidin používaný u žaludečních problémů, jako jsou potíže se zažíváním
- Digoxin používaný u poruch srdečního rytmu
- Melfalan, protinádorový lék

### **Přípravek Carmustine Obvius s alkoholem**

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může ovlivňovat účinky jiných léciv.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### Těhotenství a plodnost

Carmustine Obvius nepoužívejte během těhotenství, jelikož může poškodit Vaše nenarozené dítě. Z toho důvodu se lék normálně nepodává těhotným ženám. Při použití během těhotenství si pacientka musí být vědoma možného rizika pro nenarozené dítě. Ženám ve věku, kdy mohou otěhotnět, se doporučuje, aby používaly účinnou antikoncepci, aby neotěhotněly během léčby tímto přípravkem a po dobu nejméně 6 měsíců po jejím skončení.

Je třeba, aby pacienti (muži) během léčby přípravkem Carmustine Obvius a po dobu nejméně 6 měsíců po jejím skončení používali adekvátní antikoncepční prostředky, aby jejich partnerky neotěhotněly.

### Kojení

Během léčby tímto přípravkem a až 7 dní po ní nesmíte kojit. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Carmustine Obvius nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebo je tento vliv zanedbatelný. Zeptejte se svého lékaře, než začnete řídit nebo obsluhovat jakékoli nástroje či stroje, jelikož množství alkoholu v tomto přípravku může narušit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Carmustine Obvius obsahuje ethanol (alkohol)**

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,4 g alkoholu (ethanolu) v 1 injekční lahvičce, což odpovídá 25,92 g při maximální dávce (10 obj. %). Maximální dávka (600 mg/m<sup>2</sup> u pacienta s tělesnou hmotností 70 kg) tohoto léčivého přípravku odpovídá 648 ml piva nebo 259 ml vína.

Množství alkoholu v tomto přípravku může mít vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může totiž ovlivnit Váš úsudek a rychlost Vašich reakcí.

Máte-li epilepsii nebo problémy s játry, poraďte se před použitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem.

Množství alkoholu v tomto přípravku může pozměnit účinky ostatních léčivých přípravků. Pokud užíváte ještě další přípravky, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jste-li těhotná, poraďte se před použitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jste-li závislý(á) na alkoholu, poraďte se před použitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem.

## **3. Jak se přípravek Carmustine Obvius používá**

Přípravek Carmustine Obvius Vám vždy bude podávat zdravotník se zkušenostmi s používáním přípravků k léčbě rakoviny.

### **Dospělí**

Dávka je založena na Vašem zdravotním stavu, velikosti těla a reakci na léčbu. Obvykle se podává minimálně jednou za 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku Carmustine Obvius jako jediného přípravku u pacientů bez předchozí léčby je 150 až 200 mg/m<sup>2</sup> do žíly jednou za 6 týdnů. Lze jej podávat jako jednu dávku nebo rozdělit do denních infuzí (kapaček) jako např. 75 až 100 mg/m<sup>2</sup> ve dvou po sobě následujících dnech. Dávka bude také záviset na případném podání přípravku Carmustine Obvius s jinými přípravky k léčbě rakoviny.

Dávky budou upraveny dle Vaší reakce na léčbu.

Doporučená dávka přípravku Carmustine Obvius podávaná nitrožilně v kombinaci s jinými cytostatiky před transplantací hematopoetických progenitorových buněk je 300–600 mg/m<sup>2</sup>.

Pravidelně budete podstupovat kontroly krevního obrazu, aby se předešlo toxickým účinkům na kostní dřeň a aby se v případě potřeby upravila dávka.

### **Cesta podání**

Po rekonstituci a naředění se přípravek Carmustine Obvius podává do žíly kapačkou (intravenózně) během jedné až dvou hodin, kdy je přípravek chráněn před světlem. Aby nedošlo k pálení a bolesti v oblasti injekce, neměla by infuze trvat méně než 1 hodinu. Během podávání bude lékař oblast injekce sledovat.

Délku léčby určí lékař a u konkrétního pacienta se může lišit.

**Jestliže jste použil(a) více přípravku Carmustine Obvius, než jste měl(a)**

Jelikož Vám bude tento přípravek podávat lékař nebo zdravotní sestra, není pravděpodobné, že byste dostal(a) nesprávnou dávku. Pokud máte pochybnosti o množství přípravku, které dostanete, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků, neprodleně informujte svého lékaře či zdravotní sestru:**

Náhlé sípání, potíže s dýcháním, otok víček, obličej nebo rtů, vyrážky nebo svědění (hlavně po celém těle) a pocit na omdlení. Může se jednat o známky těžké alergické reakce.

**Přípravek Carmustine Obvius může způsobovat následující nežádoucí účinky:**

**Velmi časté** (mohou postihovat více než 1 osobu z 10)

- opožděná myelosuprese (snížení počtu krvinek v kostní dřeni), která může zvýšit možnost infekcí, pokud je počet bílých krvinek snížen,
- ataxie (nedostatečná volní koordinace svalových pohybů),
- závratě,
- bolest hlavy,
- přechodné zarudnutí oka, rozmazané vidění kvůli krvácení do sítnice,
- hypotenze (pokles krevního tlaku),
- flebitida (zánět žil) spojená s bolestí, otoky, zarudnutím, citlivostí,
- onemocnění dýchacích cest (onemocnění související s plícemi) s problémy s dýcháním. Tento přípravek může způsobit závažné (i vedoucí k úmrtí) poškození plic. K poškození plic může dojít roky po léčbě. Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků, ihned to nahlaste svému lékaři: potíže s dýcháním, přetrvávající kašel, bolest na hrudi, přetrvávající slabost/únava,
- silný pocit na zvracení a zvracení,
- při použití na kůži, zánět kůže (dermatitida),
- náhodný kontakt s kůží může vést k dočasné hyperpigmentaci (ztmavnutí oblasti kůže nebo nehtů).

**Časté** (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

- akutní leukemie a dysplazie kostní dřene (nenormální vývoj kostní dřene). Možnými příznaky jsou krvácení dásní, bolest kostí, horečka, časté infekce, časté nebo závažné krvácení z nosu, bouličky vyvolané nateklými mízními uzlinami na krku a v jeho okolí, v podpaží, na břicho či v oblasti třísel, bledá kůže, dušnost, slabost, únava nebo obecně nedostatek energie,
- anémie (snížení počtu červených krvinek v krvi),
- encefalopatie (onemocnění mozku). Možnými příznaky jsou svalová slabost v jedné oblasti, špatné rozhodování nebo koncentrace, nekontrolované záškuby, chvění, obtíže při mluvení nebo polykání, epileptické záchvaty,
- anorexie,
- zácpa,
- průjem,
- zánět dutiny ústní a rtů,

- vratná jaterní toxicita u vysokodávkové terapie. Může vést ke zvýšeným jaterním enzymům a bilirubinu (odhalí ji krevní testy),
- alopecie (ztráta vlasů),
- zarudnutí kůže,
- reakce v místě injekčního podání.

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- venookluzivní onemocnění (postupné ucpávání žil), kdy dochází k ucpání velmi malých (mikroskopických) žil v játrech. Možnými příznaky jsou: hromadění tekutin v oblasti břicha, zvětšení sleziny, závažné krvácení z jícnu, žlutě zbarvená kůže a bělmo očí,
- problémy s dýcháním v důsledku intersticiální fibrózy (u nižších dávek),
- problémy s ledvinami,
- gynekomastie (růst prsů u mužů).

**Není známo** (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- bolest svalů,
- epileptické záchvaty, včetně status epilepticus,
- poškození tkání v důsledku úniku v injekční oblasti,
- neplodnost,
- karmustin má nepříznivý vliv na vývoj nenarozených dětí,
- elektrolytové abnormality (a narušení rovnováhy elektrolytů (nízká hladina draslíku, hořčíku, fosfátu v krvi)).

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Carmustine Obvius uchovávat**

Tento léčivý přípravek bude uchovávat Váš lékař nebo zdravotnický pracovník.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku a ampulku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **Po rekonstituci a naředění**

Po rekonstituci je přípravek Carmustine Obvius stabilní po dobu 3 hodin, pokud je uchováván ve skleněné nádobě a chráněn před světlem.

Roztok má být podán do 3 hodin po rekonstituci a naředění přípravku. Roztok má být až do konce podání chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Carmustine Obvius obsahuje

- Léčivou látkou je carmustinum.  
Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje carmustinum 100 mg.  
Po rekonstituci a naředění obsahuje jeden ml roztoku carmustinum 3,3 mg.
- Pomocné látky:
  - Prášek: Bez pomocných látek.
  - Rozpouštědlo: bezvodý ethanol.

### Jak přípravek Carmustine Obvius vypadá a co obsahuje toto balení

Carmustine Obvius je prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok.

Prášek je bílý až téměř bílý prášek dodávaný v hnědé skleněné injekční lahvičce.  
Rozpouštědlo je bezbarvá čirá tekutina dodávaná v číré skleněné ampulce.

Balení přípravku Carmustine Obvius obsahuje jednu lahvičku se 100 mg prášku a jednu ampulku se 3 ml rozpouštědla.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Obvius Investment B.V.  
De Cuserstraat 93  
1081 CN Amsterdam  
Nizozemsko

### Výrobce

European Pharma Hub Ltd.  
2360 Gyál, 7000/9 hrsz.  
Maďarsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien, Hrvatska,  
Italia, Κύπρος,  
Luxembourg/Luxemburg,  
Magyarország, Malta, România,  
Slovenija, Slovenská republika**  
Obvius Investment B.V.  
The Netherlands

**България, Česká republika, Eesti,  
Ελλάδα, Ireland, Lietuva, Latvija**  
Nexcape Pharmaceuticals B.V.  
Martinfield Business Centre, 15  
Martinfield, Welwyn Garden City AL7  
1HG  
United Kingdom  
Тел./Tel/Τηλ.: + 44 (0) 2036673070  
operations@nexcapepharma.com

**Danmark, Sverige, Norge,  
Suomi/Finland, Island**  
Oresund  
Sundvaenget 10  
2900 Hellerup  
Denmark  
Tlf: + 45 (0)40763916

**Nederland**  
BModesto B.V.  
Minervaweg 2  
NL-8239 DL  
Lelystad  
Tel: + 31 (0) 320216387  
info@bmodesto.com

**Österreich**  
AGEA Pharma GmbH  
Goldeggasse 7/7  
A-1040 Wien  
Tel: + 43 (0)13360141  
office@ageapharma.com

**Polska**  
Medac GmbH Sp. z o.o.  
Oddzial w Polsce  
ul. Postepu 21 B  
PL-02-676 Warszawa  
Tel.: + 48 (0)224300030  
contact@medac.pl

info@oresundpharma.com

**Deutschland**

medac Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH,  
Theaterstrasse 6  
D-22880 Wedel  
Tel.: + 49 (0)41038006-0  
contact@medac.de

**España**

Laboratorios Gebro Pharma S. A.  
Avenida Tibidabo, 29  
E-08022 Barcelona  
Tel: + 34 (0)932058686  
laboratorios@gebro.es

**France**

medac SAS  
23 rue Pierre Gilles de Gennes  
F-69007 Lyon  
Tél: + 33 (0)437661470  
contact@medac.fr

**Portugal**

medac GmbH  
Sucursal em Portugal  
Alameda António Sérgio no. 22-60. C  
P-1495-132 Algés  
Tel: + 351 (0) 214107583  
geral@medac.pt

**United Kingdom**

medac Pharma LLP  
Scion House  
Stirling University Innovation Park  
Stirling FK9 4NF - UK  
Tel: + 44 (0) 1786458086  
info@medacpharma.co.uk

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách  
Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

-----  
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

*Tyto informace představují krátký popis přípravy a/nebo manipulace, inkompatibilit, dávkování přípravku, opatření při předávkování nebo sledování a laboratorních vyšetření dle aktuálního SmPC.*

Přípravek Carmustine Obvius prášek pro koncentrát pro infuzní roztok neobsahuje žádné konzervační látky a není určen k použití jako vícedávková lahvička. Rekonstituce a další ředění je nutné provádět za aseptických podmínek.

Dodržováním doporučených podmínek uchovávání až do data použitelnosti uvedeného na obalu se lze vyhnout rozkladu neotevřených injekčních.

Suchý zmrazený přípravek neobsahuje žádné konzervační látky a je vhodný pouze k jednorázovému použití. Lyofilizát může mít vzhled jemného prášku, nicméně manipulace může způsobit, že se v důsledku mechanické nestability lyofilizačního koláče objeví jako těžší a hrudkovitý lyofilizát než jako práškový lyofilizát.

Přítomnost tenké olejovité vrstvy může ukazovat na tání léčivého přípravku. Takové přípravky nejsou přijatelné vzhledem k riziku teplotních výkyvů více než 30 °C. Tento léčivý přípravek nemá být dále používán. Pokud si nejste jisti, jestli je přípravek adekvátně chlazen, pak byste měli okamžitě zkontrolovat každou injekční lahvičku v krabici. Při kontrole držte injekční lahvičku v jasném světle.

#### Rekonstituce a ředění prášku pro koncentrát pro infuzní roztok:

Rozpusťte karmustin (100 mg prášku) se 3 ml dodávaného sterilního chlazeného rozpouštědla ethanolu v primárním obalu (hnědá skleněná injekční lahvička). Karmustin musí být zcela rozpuštěn v ethanolu před přidáním sterilní vody pro injekci.

Poté do roztoku alkoholu asepticky přidejte 27 ml sterilní vody pro injekci. 30 ml zásobního roztoku je třeba pečlivě promíchat. Rekonstitucí, jak je doporučeno, se vytvoří čirý, bezbarvý až světle žlutý zásobní roztok.

30 ml zásobního roztoku je nutné ihned naředit přidáním 30 ml zásobního roztoku buď do 500 ml 5% roztoku glukózy nebo do 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) ve skleněných nádobách. 530 ml naředěného roztoku (tzn. roztok připravený k použití) se má před podáním minimálně 10 sekund míchat. Roztok připravený k použití se má podávat během 1 až 2 hodin a podání má být dokončeno dříve než 3 hodiny od rekonstituce přípravku.

#### pH a osmolarita infuzního roztoku připraveného k použití:

pH 4,0 až 5,0 a 385–397 mosm/l (při naředění v injekčním roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml [5 %]) a pH 4,0 až 6,8 a 370–378 mosm/l (při naředění v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml [0,9 %]).

#### Způsob podání

Rekonstituovaný a naředěný roztok (tzn. roztok připravený k použití) je nutné podat intravenózně a má být podáván intravenózní infuzí během jedné až dvou hodin. Podávání má být dokončeno do 3 hodin od rekonstituce/ředění léčivého přípravku.

Podávání infuze má být prováděno za použití PE infuzního setu bez obsahu PVC.

Během podávání léčivého přípravku je nutné použít vhodnou skleněnou nádobu. Kromě toho je třeba roztok připravený k použití chránit před světlem (např. použitím Al fólie k obalení kolem nádoby s roztokem připraveným k použití), ideálně jej udržujte při teplotě pod 20 °C až 22 °C, jelikož karmustin se při vyšších teplotách rychleji rozkládá.

Podávání infuze má být prováděno za použití PE infuzního setu bez obsahu PVC.

Infuzní podání přípravku Carmustine Obvius za dobu kratší dobu může vyvolat intenzivní bolest a pálení. Během aplikace se má injikovaná oblast monitorovat.

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

#### Dávkování a laboratorní vyšetření

##### Úvodní dávky

Doporučovaná dávka přípravku Carmustine Obvius v monoterapii u pacientů bez předchozí léčby je 150 až 200 mg/m<sup>2</sup> intravenózně jednou za 6 týdnů. Lze jej podávat jako jednu dávku nebo rozdělit do denních infuzí jako např. 75 až 100 mg/m<sup>2</sup> ve dvou po sobě následujících dnech.

Při použití přípravku Carmustine Obvius 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.

##### Sledování a následné dávky

Cykly přípravku Carmustine Obvius 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. Postup vyžaduje 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 odpovědi pacienta na předcházející dávku, v monoterapii i v kombinované terapii s jinými myelosupresivními léčivými přípravky. Při upravování dávky doporučujeme následující postup:

<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).

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 ostatními chemoterapeutiky v dávce 300–600 mg/m<sup>2</sup> i.v..

##### Zvláštní skupiny pacientů

##### Pediatrická populace

Z bezpečnostních důvodů se karmustin nesmí používat u dětí do 18 let.

##### Starší pacienti

Obecně platí, že při výběru dávky u staršího pacienta je třeba postupovat opatrně. Začnějte 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 snížena dávka.



### Porucha funkce ledvin

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

### Kompatibilita/inkompatibilita s nádobami

Intravenózní roztok není stabilní v polyvinylchloridových nádobách. Všechny plasty přicházející do kontaktu s infuzním roztokem karmustinu (např. infuzní set atd.) mají být z polyethylenu bez obsahu PVC. V opačném případě použijte skleněné pomůcky.