

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BiCNU (STERILE CARMUSTINE [BCNU])

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Carmustinum, 100 mg lyofilizované substance v 1 lahvičce.

Rozpouštědlo: bezvodý ethanol 3 ml v 1 ampulce.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

Prášek: světle žlutý lyofilizát,

Rozpouštědlo: čirá bezbarvá tekutina prakticky prostá viditelných částic

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

BiCNU se podává samotný jako paliativní lék nebo jako složka uznaných kombinací s jinými cytostatiky v těchto indikacích:

1. Při mozkových nádorech - při glioblastomu, gliomu mozkového kmene, meduloblastomu, astrocytomu, ependymomu a metastatických mozkových nádorech.
2. Při mnohočetném myelomu - v kombinaci s prednisonem.
3. Při Hodgkinově chorobě - jako sekundární terapie v kombinaci s jinými osvědčenými látkami u pacientů, kteří mají relaps po primární terapii, nebo u nichž primární terapie zůstala bez efektu.
4. Při non-hodgkinských lymfomech - jako sekundární terapie v kombinaci s jinými osvědčenými látkami u pacientů, kteří mají relaps po primární terapii a nebo u nichž primární terapie zůstala bez efektu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Při monoterapii je doporučená dávka BiCNU u dosud neléčených pacientů 200 mg/m²

i.v. každých 6 týdnů. Tuto dávku je možno podat v jediné injekci a nebo ji rozdělit do dvou dílčích dávek po 100 mg/m², podaných ve dvou po sobě následujících dnech. Jestliže se BiCNU kombinuje s jinými látkami, vyvolávajícími útlum kostní dřeně nebo jestliže pacient již má sníženou rezervní aktivitu kostní dřeně, je nutné dávkování karmustinu přiměřeně snížit.

Dávky, které následují po úvodní dávce, se vždy upravují podle pacientovy hematologické reakce na dávku předchozí. Jako vodítko lze použít následující tabulku:

Nejhlubší pokles po předchozí dávce		Doporučená dávka v % předchozí dávky
Leukocyty/mm ³	Trombocyty/mm ³	
> 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 %

Další dávka BiCNU se nesmí podat, dokud se počty krevních elementů v krvi nevrátí k přijatelným hodnotám (trombocyty nad 100 000/mm³, leukocyty nad 4 000/mm³, což obvykle trvá 6 týdnů.

Počty neutrofilů na nátěrech periferní krve musí být přiměřené. Je třeba opakovat vyšetření krevního obrazu týdně; další dávka karmustinu se nesmí podat dříve než po 6 týdnech, protože hematotoxické reakce jsou opožděné a kumulativní.

Účinnost a bezpečnost u dětí nebyla dosud jednoznačně stanovena, v případě nutnosti je dávkování (na m² tělesného povrchu) stejné jako u dospělých. U dětí je nebezpečí vzniku pneumotoxicity obzvláště vysoké.

Jednotlivá dávka 200 mg/m² se nepřekračuje.

Vzhledem k závažnosti základního onemocnění je doba léčení a tím i celková podaná dávka věci úvahy lékaře-odborníka; jsou popsány případy s celkovou dávkou 1400 i 1800 mg/m².

S dávkou a dobou terapie se zřetelně zvyšuje i frekvence a závažnost nežádoucích účinků.

Doporučení k monitorování:

V průběhu terapie BiCNU je třeba průběžně kontrolovat tyto funkce:

Krevní obraz je třeba sledovat týdně, a to alespoň po 6 týdnech po každé injekci.

Dechové funkce, základní vyšetření plicních funkcí a častá sledování vitální kapacity nebo difúze CO₂ - snížení pod 70 % normy svědčí pro zvýšené riziko.

Jaterní funkce se doporučuje sledovat pro možnou hepatotoxicitu látky.

Renální funkce se musí sledovat v pravidelných intervalech.

Příprava injekčního roztoku:

Kontrola substance v lahvičce: BiCNU má nízký bod tání (30,5 až 32,0° C), a proto zkapalní, vystaven této nebo vyšší teplotě a vytvoří v lahvičce olejovitý film; obsah takové lahvičky se již nesmí použít.

Pokud jsou pochybnosti o stavu přípravku, je třeba hned při nové dodávce prohlédnout větší z obou lahviček v každém jednotlivém balení. Při dobrém osvětlení musí obsah mít vzhled velmi malého množství suchých vloček nebo suché slité hmoty. V takovém případě je přípravek vhodný k použití a nebo k okamžitému uložení neotevřené lahvičky do lednice pro další uchování.

Při manipulaci s BiCNU a jeho roztoky je nutná opatrnost, tak jako při manipulaci s jinými toxickými látkami. Při styku s kůží byly popsány přechodné hyperpigmentace. Doporučuje se pracovat v rukavicích a při náhodném kontaktu suché substance nebo roztoku BiCNU s kůží nebo sliznicí je nutno postižené oblasti pečlivě umýt mýdlem a vodou.

Před rekonstitucí se BiCNU a přiložené sterilní rozpouštědlo (bezvodý etanol) přenesou do prostředí s kontrolovanou pokojovou teplotou (15° až 30°C).

Nejdříve se obsah lahvičky rozpustí přidáním 3 ml přiloženého rozpouštědla (bezvodého ethanolu). Pak se asepticky přidá 27 ml sterilní vody na injekci; nyní každý ml obsahuje 3,3 mg BiCNU v 10% ethanolu, pH je 5,6 až 6,0 (roztok s etanolem musí být připraven před přidáním sterilní vody pro injekce). Tento roztok je nutno chránit před světlem.

Takto připravený čirý, bezbarvý nebo nažloutlý roztok je možno dále ředit fyziologickým roztokem pro injekci nebo 5% roztokem glukózy pro injekci. Připravený roztok pro parenterální podání je třeba kontrolovat vizuálně tak často, jak jen je to možné, zda neobsahuje nerozpuštěné částičky nebo zda nevznikla změna zbarvení.

Pro přípravu a podávání použijte pouze skleněné nádoby.

Vlastní podání pacientovi:

Roztok, připravený podle návodu, se smí podávat pouze i.v. a musí se aplikovat kapací infúzí po dobu 1 – 2 hodiny. Rychlá i.v. infúze, třebaže přiměřené dávky BiCNU, podané v průběhu kratší doby může vyvolat intenzivní bolest a pálení v místě injekce a do 2 hodin i zarudnutí kůže a otok víček přetrvávající asi 4 hodiny.

4.3 Kontraindikace

BiCNU je kontraindikován u pacientů, u nichž se dříve projevila přecitlivělost na léčivou látku karmustin.

Další kontraindikace jsou poškození jater, granulocytopenie, trombocytopenie.

Karmustin je kontraindikován v těhotenství a karmustinem léčená žena nesmí kojit.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

BiCNU se podává pouze pod dohledem kvalifikovaného odborníka.

Útlum kostní dřeně, zejména trombocytopenie a leukopenie je častý a závažný nežádoucí účinek. Může přispívat ke vzniku krvácivých stavů a snížené odolnosti vůči infekcím. Objeví-li se, je důvodem ke snížení podávané dávky nebo až k úplnému přerušení léčby. Kompletní krevní obraz musí být často monitorován v průběhu 6 týdnů po podání dávky. Opakované podání dávky BiCNU nesmí být častější než po šesti týdnech. Útlum kostní dřeně po BiCNU je kumulativní a další dávka BiCNU se nesmí podat, dokud se počty krevních elementů v krvi nevrátí k přijatelným hodnotám

(destičky nad 100 000/mm³, leukocyty nad 4 000/mm³, což obvykle trvá 6 týdnů – viz tabulka bod 4.2).

Jaterní a renální funkce se doporučuje sledovat v pravidelných intervalech.

Vznik akutní leukémie a dysplazie kostní dřeně byly popsány u pacientů po léčbě deriváty nitrozomochoviny.

Ve stadiu výzkumu je zatím intraarteriální aplikace do karotidy, po které se vyskytlo toxické poškození oka.

Bylo popsáno toxické poškození plicní tkáně po léčbě BiCNU s výskytem okolo 30%. Časný vznik plicní toxicity byl pozorován v průběhu 3 let po léčbě a je charakterizován plicními infiltráty nebo fibrózou a byly popsány i smrtelné případy. Doba jejího vzniku je od 1 roku a 10 měsíců do 72 let věku. Rizikovými faktory jsou kouření, ozařování hrudníku a spojení s dalšími látkami vyvolávajícími poškození plic. Incidence vzniku pozdní plicní fibrózy je v závislosti na celkové kumulativní dávce 1200-1500 mg/m². Nezbytná je kontrola dechové funkce, základní vyšetření plicních funkcí a častá sledování vitální kapacity nebo difúze CO₂ - snížení pod 70 % normy svědčí pro zvýšené riziko.

Velice opožděná plicní fibróza, až 17 let po terapii, byla popsána v dlouhodobé studii, sledující 17 pacientů, kteří přežili mozkový nádor léčený BiCNU v dětství. 9 pacientů (47%) zemřelo na plicní fibrózu. Průměrný věk pacientů, kteří zemřeli, byl v době léčení 2,5 roku (1-12 let); průměrná doba dlouhodobého přežití byla 10 let (5-16 let po léčbě). V této studii zemřelo na opožděnou plicní fibrózu všech 5 pacientů, kteří začali dostávat BiCNU ve věku nižším než 5 let.

V této skupině, výše dávky BiCNU neovlivnila úmrtí ani při podání s vinkristinem nebo spolu s ozařováním páteře. U všech ostatních přežívajících sledovaných pacientů byla zjištěna plicní fibróza. Riziko a prospěch léčby BiCNU musí být obezřetně zváženy, speciálně u mladých pacientů a to vzhledem k extrémně vysokému riziku plicní toxicity.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při kombinaci s dalšími látkami, vyvolávajícími útlum kostní dřeně (např. vinkristinem, methotrexatem, cyklofosfamidem, prokarbazinem, chlormethinem, fluorouracilem, vinblastinem, aktinomycinem, bleomycinem, doxorubicinem) je nutno počítat se zesílením trombocytopenie a leukopenie a přiměřeně snížit dávkování. Mimoto je možná zkřížená rezistence s některými dalšími alkylujícími látkami, např. s chlormethinem a cyklofosfamidem. V kombinaci s cimetidinem byla popsána výrazná myelotoxicita (např. leukopenie a neutropenie – viz bod 4.8).

4.6 Těhotenství a kojení

Léčivá látka karmustin podávaná v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady (viz bod 5.3). BiCNU je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci.

O vylučování karmustinu a jeho metabolitů do mléka nejsou údaje. Pro značnou toxicitu látky je podávání karmustinu kojící ženě kontraindikováno; je třeba rozhodnout, zda ženě nepodávat karmustin nebo zda žena musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pokud to dovolí pacientův celkový stav, může mu lékař povolit řízení motorového vozidla a jiné práce, vyžadující soustředěnou pozornost a rychlé reakce.

4.8 Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému:

Opožděný útlum kostní dřeně je častým a závažným projevem toxicity BiCNU. Obvykle se projevuje za 4 až 6 týdnů po podání karmustinu a je závislý na dávce. Trombocytopenie se objevuje do 4 až 5 týdnů. Leukopenie vzniká mezi 5. a 6. týdnem po podání karmustinu. Trombocytopenie bývá vážnější než leukopenie, ale kterýkoli z těchto toxických projevů může být pro dávkování limitující. BiCNU může vyvolat i méně závažnou anémii. BiCNU může vyvolat i kumulativní útlum kostní dřeně (viz 4.4). Po dlouhodobé terapii nitrozomochovinami byl u pacientů popsán i vznik akutní leukémie a dysplazie kostní dřeně.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Bylo popsáno toxické poškození plicní tkáně po léčbě BiCNU s výskytem okolo 30%. Časný vznik plicní toxicity byl pozorován v průběhu 3 let po léčbě a je charakterizován plicními infiltráty nebo

fibrózou a byly popsány i smrtelné případy. Doba jejího vzniku je od 1 roku a 10 měsíců do 72 let věku. Rizikovými faktory jsou kouření, ozařování hrudníku a spojení s dalšími látkami vyvolávajícími poškození plic. Incidence vzniku pozdní plicní fibrózy je v závislosti na celkové kumulativní dávce 1200-1500 mg/m². Nezbytná je kontrola dechové funkce, základní vyšetření plicních funkcí a častá sledování vitální kapacity nebo difúze CO₂ - snížení pod 70 % normy svědčí pro zvýšené riziko. Velice opožděná plicní fibróza, až 17 let po terapii, byla popsána v dlouhodobé studii, sledující 17 pacientů, kteří přežili mozkový nádor léčený BiCNU v dětství. 9 pacientů (47%) zemřelo na plicní fibrozu. Průměrný věk pacientů, kteří zemřeli, byl v době léčení 2,5 roku (1-12 let) průměrná doba dlouhodobého přežití byla 10 let (5-16 let po léčbě). V této studii zemřelo na opožděnou plicní fibrózu všech 5 pacientů, kteří začali dostávat BiCNU ve věku nižším než 5 let. V této skupině, výše dávky BiCNU neovlivnila úmrtí ani při podání s vinkristinem nebo spolu s ozařováním páteře. U všech zbývajících přežívajících sledovaných pacientů byla zjištěna plicní fibróza. Riziko a prospěch léčby BiCNU musí být obezřetně zváženo, speciálně u mladých pacientů a to vzhledem k extrémně vysokému riziku plicní toxicity.

Gastrointestinální poruchy:

Nauzea a zvracení po I.V. podání BiCNU nejsou příliš časté. Objevují se v průběhu 2 hodin po podání dávky, přetrvávají 4 – 6 hodin a jsou závislé na velikosti dávky. Podání antiemetika je v těchto případech účinné.

Poruchy jater a žlučových cest:

Vysoké dávky BiCNU mohou být spojeny s projevy hepatotoxicity projevující se zvýšením hladin transamináz, alkalické fosfatázy a bilirubinu.

Poruchy ledvin a močových cest:

Po vysokých kumulativních dávkách a dlouhodobém podávání BiCNU a jiných nitrozomočovinnů může vzniknout progredující azotémie, zmenšení ledvin, až selhání ledvin. Ojedinele bylo poškození ledvin popsáno i po nižších celkových dávkách.

Srdeční poruchy:

Hypotenze, tachykardie, bolest na hrudníku

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Náhodné potřísnění kůže roztokem BiCNU může vyvolat lokální pálení a hyperpigmentaci. Rychlá i.v. infuze BiCNU může vyvolat intenzivní zarudnutí kůže a otok víček do 2 hodin, setrvávající asi 4 hodiny; také pálení v místě injekce, ačkoli skutečné trombózy jsou vzácné.

Poruchy nervového systému:

Mohou se vyvinout i příznaky neurotoxicity; neuroretinitis, bolest hlavy

4.9 Předávkování

Kritická v humánní terapii není akutní toxicita, nýbrž její pozdní projevy, především útlum kostní dřeně nebo vznik plicní fibrózy.

Proti předávkování BiCNU není známo spolehlivé antidotum. Těžký útlum kostní dřeně je třeba léčit přiměřenými hematologickými postupy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 44 cytostatika, ATC kód: L01AD01

BiCNU je cytostatikum ze skupiny nitrozomočovinnů, s převážně alkylujícím mechanismem cytostatického účinku. Alkyluje DNA a RNA. Snad karbaminací aminokyselin v molekulách bílkovin inhibuje i některé důležité enzymy. Rychle podléhá biotransformaci, jeho metabolity jsou rovněž cytotoxické.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Karmustin je vysoce lipofilní, snadno proniká membránami, proniká i hematoencefalickou bariérou; hladiny látky ev. jejích metabolitů v cerebrospinálním likvoru dosahují asi 50-55% hladin v krvi. Karmustin se v organismu velice rychle metabolizuje, do 15 minut po i.v. injekci již nelze prokázat přítomnost nemetabolizované látky. Do 90 hodin po i.v. injekci se asi 60 až 70 % podané látky vyloučí močí ve formě metabolitů, 10 % plicemi jako CO₂, osud zbyvajících podílů není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karmustin je u myši a potkanů karcinogenní v dávkách (v mg/m²) blízkých dávkám terapeutickým. Je známo, že nitrozomochoviny mají teratogenní a fetotoxické účinky u pokusných zvířat a že mohou u člověka působit kancerogenně. Karmustin také u potkanů snižuje fertilitu samců potkanů v dávkách mírně vyšších (v mg/m²), než jsou doporučené dávky pro člověka. BiCNU je třeba považovat za teratogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol.

6.2 Inkompatibility

BiCNU se smí rozpouštět pouze v přiloženém rozpouštědle (bezvodém ethanolu) a následně ředit vodou na injekci anebo 5% roztokem glukózy pro injekci.

Pro roztoky karmustinu se smějí užívat jen skleněné láhve.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a následném naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a vylišovaných aseptických podmínek. Naředěný roztok je třeba před použitím zkontrolovat, nejsou-li přítomny krystaly. Pokud ano, odstraní se protřepáním při pokojové teplotě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (při teplotě 2°C – 8°C).

Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

a) zapertlovaná lahvička z hnědého skla třídy I, šedá butylová pryžová zátka, Al uzávěr, PP kryt světle modrý,

b) ampulka z bezbarvého skla třídy I

Krabička

Velikost balení v krabičce: 1 x 100 mg lyofilizátu

1 x 3 ml rozpouštědla

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Osoby, které neužívají přípravek BiCNU, nemají být jeho účinkům vystaveny.

Při manipulaci s BiCNU a jeho roztoky je nutná opatrnost, tak jako při manipulaci s jinými toxickými látkami. Při styku s kůží byly popsány přechodné hyperpigmentace. Doporučuje se pracovat v jednorázových rukavicích a při náhodném kontaktu suché substance anebo roztoku BiCNU s kůží nebo sliznicí je nutno postižené oblasti pečlivě umýt mýdlem a vodou. Pokud se prášek z lahvičky vysype, musí se okamžitě utřít jednorázovou utěrkou a vyhodit do uzavřené nádoby nebo plastové tašky spolu s prázdnými lahvičkami.

Přípravek BiCNU se musí uchovávat mimo dosah a dohled dětí a domácích zvířat. Tato opatření se týkají všech činností na klinických pracovištích, v lékárnách, skladech a domácích zdravotních

zařízeních, a to včetně rozbalování a inspekce, transportu v rámci zařízení a během přípravy dávky a podání.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BRISTOL-MYERS SQUIBB spol. s.r.o., Praha, Česká republika
Olivova 4
110 00 Praha 1
Česká republika

Tel: + 420 2 210 16 111
Fax: 1 420 2 210 16 900

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/ 052/ 77- S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27.12.1977 / 29.7.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.7.2009