

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ... <u>11-3549</u> , <u>24-11-08</u>
Одобрено: <u>26/11/08</u>

1

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViCNU ® 100 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
ViCNU ® 100 mg powder and solvent for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg лиофилизиран кармустин.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.
Всяка опаковка включва флакон, съдържащ 100 mg лиофилизиран кармустин и флакон или ампула, съдържаща/а 3 ml стерилен разтворител – безводен етанол.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ViCNU е показан за палиативно лечение като монотерапия или в установени комбинирани схеми с други одобрени химиотерапевтици на следните заболявания:

1. **Мозъчни тумори** - глиобластом, глиом на мозъчния ствол, медулоблостом, астроцитом, епендимом и метастатични мозъчни тумори.
2. **Мултиплен миелом** - в комбинация с преднизон.
3. **Болест на Ходжкин** - като вторично лечение в комбинация с други одобрени лекарства при пациенти с рецидив по време на първичното лечение или такива, които не са отговорили на първичната терапия.
4. **Не-Ходжкинови лимфоми** - като вторично лечение в комбинация с други одобрени лекарства при пациенти с рецидив по време на първичното лечение или такива, които не са отговорили на първичната терапия.
5. **Други солидни тумори** - ViCNU е използван в комбинация с други терапевтични средства само след неуспех на другите конвенционални методи.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Само по лекарско предписание.

ViCNU е предназначен само за болнична употреба. Да се прилага от обучен персонал.

Препоръчителната доза ViCNU за монотерапия при нелекувани пациенти е 200 mg/m² венозно през 6 седмици. Тя може да се приложи като еднократна доза или разделена в дневни инжекции по 100 mg/m² в 2 последователни дни. Когато ViCNU се прилага в комбинация с други миелосупресори или при пациенти с изтощен костномозъчен резерв, дозата трябва да се адаптира съответно.

Курсът на лечение не трябва да се повтаря докато броят на циркулиращите кръвни клетки не се е възстанови до приемливо ниво (тромбоцити над 100 000/mm³; левкоцити над 4000/mm³); това обикновено настъпва след 6 седмици. Трябва често да се проследява кръвната картина и повторният курс на лечение да не започва преди 6 седмици поради късната токсичност.

Последващите дози трябва да се адаптират според хематологичния отговор на пациента към предшестващата доза. Следната таблица се предлага като указание за адаптиране на дозата:

Надир след предишната доза		Процент от предишната доза за приложение
Левкоцити	Тромбоцити	
> 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%

4.3 Противопоказания

ViCNU не трябва да се прилага при лица, показали свръхчувствителност към него или към някоя от съставките на продукта.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съобщена е честота на белодробна токсичност до 30 %, в резултат от употребата на ViCNU . Ранната поява на белодробна токсичност се наблюдава в рамките на 3 години от началото на лечението и се характеризира с белодробни инфилтрати и/или фиброза, както и случаи на фатална белодробна токсичност. Възрастта на пациентите по време на началните прояви варира от 1 година и десет месеца до 72 години. Рисковите фактори включват тютюнопушене, налечието на респираторни заболявания, предшестващи рентгенологични промени, последващо или съпътстващо облъчване на торакса, както и връзка с други агенти, причиняващи белодробно увреждане. Честотата на поява показва дозова зависимост, като общите кумулативни дози от 1200-1500 мг/м² са свързани с нарастване на вероятността за поява на белодробна фиброза. Трябва да се изследва изходното състояние на



белодробната функция, като се правят и чести белодробни функционални проби по време на лечението. Пациенти с изходни стойности под 70% от предвидения Форсиран витален капацитет (ФВК) или Капацитета за разреждане на въглероден окис (DLCO) са изложени на особен риск.

Съобщени са случаи на белодробна фиброза, появяващи се до 17 години след лечението. Съвременни дългогодишни наблюдения върху 17 пациента, преживели след мозъчен тумор в детството, показват, че 8 от тях (47%) са починали от белодробна фиброза. От тези 8 смъртни случая, 2 настъпват до 3 години, а 6 до 8-13 години след лечението. При починалите пациенти средната продължителност на лечение е била 2.5 години (варираща от 1-12 години), а средната преживяемост е била 10 години (5-16 години). Всичките 5 пациента, лекувани по-малко от 5 години са починали от белодробна фиброза. В тази серия нито дозата на ViCNU, нито едновременното прилагане на винкристин или спинално облъчване са повлияли на леталния изход. При всички останали пациенти са наблюдавани данни за белодробна фиброза. Необходима е внимателна преценка на риска и ползата при лечението с ViCNU, особено при млади пациенти, поради изключително високия риск от белодробна токсичност.

Костно мозъчната супресия, особено тромбоцитопенията и левкопенията, водещи до кървене и податливост към инфекции при вече компрометираните пациенти, е най-честия и тежък токсичен ефект на ViCNU.

Пълната кръвна картина трябва да се проследява често в продължение на най малко 6 седмици след приложението. ViCNU не трябва да се прилага повторно по-често от веднъж на 6 седмици. Костномозъчната токсичност на ViCNU е кумулативна и поради това трябва да се има предвид евентуално адаптиране на дозата на базата на минималните стойности на кръвната картина от предишното приложение (вж. таблицата за адаптиране на дозата в раздел ДОЗИРАНЕ). Необходимо е да се проследяват също чернодробната и бъбречна функция.

Съобщава се за поява на остра левкемия и костномозъчни дисплазии при пациенти, лекувани с нитрозоурейни препарати.

ViCNU е въвеждан интраартериално през каротидната артерия; тази манипулация е с изследователска цел и е била свързана с появата на очна токсичност.

ViCNU трябва да се прилага с изключително внимание при деца поради високия риск от белодробна токсичност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съобщава се за повишена миелотоксичност (напр. Левкопения и неутропения) при едновременна употреба на кармустин с и симетидин.

4.6. Бременност и кърмене



Бременност

Безопасността на употребата при бременност не е установена. ViCNU е ембриотоксичен и тератогенен за плъхове и ембриотоксичен за зайци при дозови нива, еквивалентни на дозата при човека. ViCNU повлиява и фертилитета на мъжки плъхове при дози малко по-високи от човешките. ViCNU е канцерогенен за плъхове и мишки, като води до подчертано повишение на честотата на поява на тумори при дози, близки до прилаганите в клиниката. Необходима е внимателна преценка на ползата за майката срещу риска от токсичност за майката и плода.

Кърмене

Не е известно дали ViCNU се екскретира в човешкото мляко. Поради потенциалния риск от тежки нежелани реакции у кърмачето е необходимо спиране на кърменето по време на лечението с ViCNU.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са установени.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Белодробни

Белодробна фиброза (с летален изход), белодробни инфилтрати (Белодробна токсичност- виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Хематологични

Миелосупресия, неутропения, кървене, тромбоцитопения, левкопения, анемия.

Най-честата и тежка реакция, свързана с приема на ViCNU е късната миелосупресия. Обикновено тя се проявява 4 до 6 седмици след прилагане на лекарството и зависи от дозата. Минимални стойности на тромбоцитите се наблюдават на 4-та до 5-та седмица; надирът на левкоцитите е на 5-та до 6-та седмица след терапията. Обикновено тромбоцитопенията е по-тежка от левкопенията, но и двете могат да доведат до ограничаване на дозата. Наблюдава се и анемия, но тя обикновено е по-лека. ViCNU може да доведе до кумулативна миелосупресия (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Съобщава се за поява на остра левкемия и костномозъчна дисплазия при пациенти след продължителна терапия с нитрозоурейни препарати.

Съобщава се за повишена миелотоксичност (напр. Левкопения и неутропения) при едновременна употреба на кармустин с и симетидин.

Гастроинтестинални



След IV въвеждане на ViCNU често се наблюдават гадене и повръщане. Тези токсичност се появява до 2 часа след прилагането, обикновено продължава 4 до 6 часа и зависи от дозата. Предварителното прилагане на антиеметични средства ефективно намалява, а понякога предотвратява този нежелан ефект.

Чернодробни

Съобщава се за обратима чернодробна токсичност, проявяваща се с повишаване нивата на трансаминазите, алкалната фосфатаза и билирубина, след прилагане на високи дози ViCNU.

Бъбречни

Съобщават се за бъбречни нарушения, характеризиращи се с намаляване размера на бъбрека, прогресивна азотемия и бъбречна недостатъчност, при пациенти, получавали големи кумулативни дози след продължително лечение с ViCNU и сродни нитрозоурейни препарати. В редки случаи има съобщения за бъбречно увреждане при пациенти, получаващи по-ниски тотални дози.

Сърдечни

тахикардия.

Съдови

Хипотензия

Инфекции и паразитози

Опортюнистични инфекции, вкл. Със смъртен изход

Неврологични

Невроретинити, главоболие

Имунологични

Алергични реакции

Очни

Невроретинити

Общи увреждания и реакции на мястото на приложение



Гръдна болка; паренето на мястото на инжектирането е често, но истинска тромбоза се наблюдава рядко.

4.9. Предозиране

Няма определени инструкции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

ViCNU – кармустин, нитрозоуреен препарат, алкилира ДНК и РНК и е доказано, че инхибира няколко ензима чрез карбамоилиране на аминокиселините в протеини. ViCNU не притежава кръстосана резистентност с другите алкилиращи средства.

5.2. Фармакокинетични свойства

Въведен венозно, ViCNU се разгражда бързо, като след 15 минути не се открива интактен. При изследвания с C-14 белязан препарат обаче се наблюдава продължително задържане на изотопа в плазмата и тъканите, дължащо се вероятно на радиоактивни фрагменти от изходното съединение.

Счита се, че противотуморното и токсично действие на ViCNU може да се дължи на метаболити. Приблизително 60 до 70% от общата доза се екскретира в урината за 96 часа и около 10% се отделя под формата на CO₂ при дишането. Съдбата на останалото количество не е определена.

Поради високата липидна разтворимост и относителната липса на йонизиране при физиологично рН, ViCNU преминава през кръвно-мозъчната бариера доста ефективно. Нивата на радиоактивност в ЦСТ са 50% или повече от едновременно измерените нива в плазмата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

ViCNU е канцерогенен за плъхове и мишки, като води до подчертано повишение на честотата на поява на тумори при дози, близки до прилаганите в клиниката.

Лечението с нитрозурия има карциногенен потенциал. Съобщава се за поява на остра левкемия и костномозъчни дисплазии при пациенти лекувани с нитрозурийни препарати.

ViCNU повлиява и фертилитета на мъжки плъхове при дози малко по-високи от човешките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Безводен етанол.

Лиофилизираната дозова форма е за еднократна употреба и не съдържа консерванти.

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

3 години за неотворен флакон.

След приготвянето на разтвора по препоръчания начин, ViCNU е стабилен в продължение на 24 часа в хладилник (2-8°C). Преди употреба приготвените флакони, съхранявани в хладилника, трябва да се прегледат за образуване на кристали. Ако се забележат кристали, те могат да се разтворят отново чрез затопляне на флакона до стайна температура и разклащане.

След по-нататъшно разреждане на приготвения разтвор с 500 мл разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на декстроза се получава разтвор, който трябва да се използва до 8 часа и да се пази от светлина. Тези разтвори са стабилни също в продължение на 24 часа в хладилник (2-8°C) и допълнително още 6 часа на стайна температура (25°C), защитени от светлина.

При определяне на данните за стабилност, предложени в този раздел, са използвани стъклени съдове. Да се използват само стъклени съдове за прилагане на ViCNU.

6.4. Специални условия на съхранение

Неотвореният флакон може да изглежда на външен вид като дантелени люспи до пресечена маса, без видимо разграждане на активната съставка на ViCNU. Препаратът не трябва да се използва, ако е втечен.

Неотворените флакони със сухия прах трябва да се транспортират и съхраняват в хладилник (2°C - 8°C). ViCNU може да се транспортира и върху сух лед и след това да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Препоръчания начин на съхранение на неотворените флакони предотвратява значително разграждането до изтичане срока на годност, обозначен върху опаковката.

ViCNU има ниска точка на топене (приблизително 30.5°C - 32.0°C). Излагането на продукта на тази или по-висока температура води до втечняването му и той изглежда като мазен слой на дъното на флакона. Това е признак за разграждане и флаконът трябва да се изхвърли. Ако има съмнения относно правилното съхранение в хладилника след получаване на продукта, незабавно трябва да се



провери по-големия флакон във всяка индивидуална картонена опаковка. При проверката флаконът трябва да се постави на ярка светлина. Кармустина ще изглежда като много малко количество сухи люспи или суха пресечена маса. Ако това се види, ViCNU е годен за употреба и трябва незабавно да се остави в хладилника.

6.5. Данни за опаковката

Всяка опаковка включва флакон, съдържащ 100 mg лиофилизиран кармустин и флакон или ампула, съдържащ/а 3 ml стерилен разтворител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ViCNU трябва да се прилага от лица с опит в противотуморното лечение.

За да се улесни приготвянето на разтвора, се оставя ViCNU и стерилния разтворител (безводен етанол) да достигнат стайна температура преди смесването им. ViCNU се разтваря напълно с 3 ml от стерилния разтворител и след това към алкохолния разтвор асептично се добавят 27 ml стерилна вода за инжекции. Всеки милилитър от така приготвения разтвор ще съдържа 3,3 mg ViCNU в 10% етанол и ще има рН 5.6 до 6.0 (разтварянето в етанола трябва да е завършило преди добавянето на стерилната вода за инжекции). Случаен контакт на приготвения разтвор на ViCNU с кожата може да причини преходна хиперпигментация на кожата на засегнатите участъци. Ако лиофилизираният ViCNU или приготвеният разтвор влезе в контакт с кожата или лигавиците, те незабавно трябва да се измият със сапун и вода.

При приготвяне по препоръчания начин се получава бистър безцветен до бледожълт разтвор, който може да се разреди след това или с разтвор на натриев хлорид, или с 5% разтвор на декстроза. Приготвеният разтвор трябва да се прилага само венозно и с помощта на интравенозна инфузия в продължение на 1 до 2 часа. Инжектирането на ViCNU за по-кратко време може да предизвика силна болка и парене на мястото на инжектиране. Бързата интравенозна инфузия на ViCNU може да предизвика интензивно зачервяване на кожата и конюнктивата за период от 2 до 4 часа.

Да се използват само стъклени съдове за приготвяне и прилагане на продукта.

Да се спазват специалните изисквания за работа и съхранение на цитостатиците.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**Bristol-Myers Squibb Kft.,
Szatadsag ter 7,
1054 Budapest,
Унгария**



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9600363

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

11.06.2003 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2008 г.

