

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Кармустин-Рус, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кармустин.

Каждый флакон содержит 100 мг кармустина.

Каждый мл раствора после восстановления (концентрата) содержит 3,3 мг кармустина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый флакон с растворителем содержит этанол (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизат

Бледно-желтые лиофилизированные хлопья или пористая масса.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Кармустин-Рус показан к применению у взрослых для лечения в виде монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами при следующих заболеваниях:

- злокачественные опухоли головного мозга - глиобластома, медуллобластома, астроцитомы и метастазы в головной мозг опухолей различной локализации;
- множественная миелома - в сочетании с глюкокортикостероидами, такими как преднизолон;
- лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) - в составе комбинированной терапии второй линии у больных с рецидивом заболевания после первичной терапии или при ее неэффективности;
- неходжкинские лимфомы (в составе комбинированной терапии второй линии у больных с рецидивом заболевания после первичной терапии или при ее неэффективности).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Кармустин-Рус должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения химиотерапии.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза кармустина при монотерапии первой линии составляет 150 – 200 мг/м² при однократном введении каждые 6 недель или по 75 – 100 мг/м² два дня подряд. При сочетании с другими миелосупрессивными противоопухолевыми препаратами или при снижении у пациента функции костного мозга дозу необходимо соответствующим образом корректировать. Формулу крови регулярно контролируют, повторные дозы препарата вводят только при восстановлении числа лейкоцитов до 4000/мм³ и тромбоцитов до 100 000/мм³, что обычно наблюдается не ранее, чем через 6 недель после предыдущего введения кармустина.

Корректировка доз, следующих за начальной дозой, должна производиться с учетом гематологического ответа пациента на предыдущую дозу как при монотерапии, так и при комбинированной терапии с другими миелосупрессивными противоопухолевыми препаратами.

Для корректировки доз для последующих введений в зависимости от числа лейкоцитов и тромбоцитов после введения предыдущей дозы предлагается следующая схема:

Минимальный уровень после предыдущей дозы		Процент от предыдущей дозы
Лейкоциты/мм ³	Тромбоциты/мм ³	
> 4000	> 100 000	100
3 000 - 3 999	75 000 - 99 999	100
2 000 - 2 999	25 000 - 74 999	70
<2000	<25 000	50

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Режим дозирования для пожилых пациентов должен подбираться с осторожностью, лечение следует начинать с наименьшей дозы, принимая во внимание вероятное снижение функции печени, снижение почечной фильтрации или сердечной функции, а также сопутствующие заболевания и прием других лекарственных препаратов.

Из-за возможного снижения функции почек, дозу кармустина у пожилых пациентов необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек.

Дети

Препарат Кармустин-Рус противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Препарат вводят в виде внутривенной инфузии, медленно, в течение 1 – 2 ч, иначе возможно появление чувства жжения и боли в месте введения. Необходимо регулярно проверять место введения на протяжении всего курса терапии препаратом.

Запрещается вводить препарат в виде быстрой внутривенной инъекции!

Не рекомендуется вводить кармустин совместно с какими-либо другими лекарственными

препаратами через одну инфузионную систему.

Длительность применения лекарственного препарата Кармустин-Рус не ограничена. Если терапия препаратом неэффективна, а также в случае развития тяжелых побочных эффектов или лекарственной непереносимости, лечение препаратом должно быть прекращено.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кармустину, к другим производным нитрозомочевины или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период кормления грудью (см. раздел 4.6).
- Детский возраст от 0 до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Во время лечения препаратом следует периодически проводить функциональное исследование печени, почек и легких. Нарушение функции печени носит обратимый характер. Нарушение функции почек и почечная недостаточность наблюдаются, как правило, при применении больших суммарных доз препарата в течение длительного времени.

Легочная токсичность, характеризующаяся появлением инфильтратов в легких и/или развитием фиброза, отмечается почти у 30 % пациентов, обычно в течение 3 лет терапии препаратом. Легочная токсичность кармустина зависит от дозы. У пациентов, получающих препарат в дозах 1200 – 1500 мг/м² (кумулятивная доза), риск выше, чем у пациентов, получающих меньшие дозы.

Риск токсического действия на легкие увеличивается при курении, наличии респираторного заболевания, ранее отмечавшихся рентгенологических отклонениях, при проведении лучевой терапии во время или после лечения препаратом, а также при контакте с другими веществами, вызывающими повреждение легких.

Сообщалось о случаях позднего развития фиброза легкого в течение 17 лет после лечения препаратом. Результаты длительного наблюдения за 17 пациентами, которые имели опухоли головного мозга в детстве показали, что восемь из них (47%) умерли от легочного фиброза. При этом из восьми человек двое умерли в течение 3 лет после окончания лечения и шесть – через 8 – 13 лет. Среди умерших пациентов средний возраст на момент лечения составлял 2,5 года (в диапазоне 1 – 12 лет), средний возраст при долгом сроке жизни - 10 лет (на момент лечения - 5-16 лет). Все 5 пациентов, получивших лечение в возрасте до 5 лет, умерли от легочного фиброза. В данном исследовании доза кармустина не влияла на летальный исход ни при совместном применении с винкристином, ни при сочетании с лучевой терапией

позвоночника. У всех наблюдаемых выживших пациентов были обнаружены признаки фиброза легких.

Основным проявлением токсичности кармустина является угнетение костного мозга, поэтому картину крови следует определять еженедельно, по крайней мере, на протяжении 6 недель после введения препарата. Кроме того, на протяжении всего курса терапии кармустином необходимо осуществлять контроль функции печени, почек и легких. Повторные дозы кармустина следует назначать не чаще, чем каждые шесть недель.

Воздействие кармустина на костный мозг кумулятивно, поэтому коррекция дозы должна осуществляться с учетом гематологического ответа пациента на предыдущую дозу (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Раствор для инфузий препарата Кармустин-Рус содержит 0,57 об. % (7,68 г) спирта этилового (этанол) в одной дозе, что соответствует 11,32 мл пива или 4,72 мл вина.

Содержание этанола в растворе для инфузий следует учитывать при назначении препарата Кармустин-Рус пациентам с нарушением функции печени, страдающим эпилепсией или злоупотребляющим алкоголем.

Содержание этанола в препарате может изменять действие других лекарственных препаратов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении препарата Кармустин-Рус в комбинации с: *циметидином* - одновременное применение приводит к отсроченному, выраженному, возможному усилению токсического действия кармустина вследствие угнетения его метаболизма; *мелфаланом* - одновременное применение приводит к повышению риска легочной токсичности.

фенитоином - необходимо учитывать снижение активности фенитоина и других противоэпилептических средств при одновременном применении с химиотерапевтическими препаратами;

дигоксином - одновременное применение приводит к отсроченному, умеренному, возможному уменьшению лечебного действия дигоксина (за счет снижения абсорбции дигоксина).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины с детородным потенциалом, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих

препарат Кармустин-Рус, должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Кармустин-Рус и в течение 6 месяцев после введения последней дозы.

Беременность

Применение препарата Кармустин-Рус при беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Применение в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние кармустина на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций не изучено. Однако, учитывая, что готовый раствор для инфузий содержит этанол, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции упорядочены по классам систем органов и категориям частоты встречаемости. Приведенная ниже таблица включает в себя побочные эффекты, которые наблюдались во время применения кармустина, но не обязательно имеют причинно-следственную связь с приемом препарата. Поскольку условия проведения клинических испытаний отличаются от реальной клинической практики, наблюдаемая частота нежелательных эффектов может отличаться от частоты, наблюдаемой в клинической практике. В целом, побочные эффекты учитывались, если они наблюдались более чем у 1% пациентов в монографии продукта или в опорных клинических исследованиях и/или являлись клинически значимыми. При проведении плацебо-контролируемых исследований побочные эффекты учитывались, если их частота была выше на 5% и более по сравнению с контрольной группой. Высокой дозой препарата считается доза более 200 мг/м².

Классификация побочных реакций по частоте развития в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органная классификация MedDRA	Частота	Побочные эффекты
Клинически значимые побочные эффекты выделены <i>курсивом</i>		
Инфекции и инвазии	Неизвестно	Опportunистические инфекции (в том числе с летальным исходом).

Системно-органный классификация MedDRA	Частота	Побочные эффекты
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Острый лейкоз, дисплазия костного мозга вследствие длительного применения препарата.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	<i>Миелосупрессия: развивается на 7-14 день, достигает максимума на 21-35 день, исчезновение побочного эффекта происходит на 42-56 день.</i> <i>Побочный эффект является кумулятивным, дозозависимым, отсроченным и часто двухфазным.</i>
	Часто	Анемия.
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Атаксия, головокружение, головная боль.
	Часто	Энцефалопатия (при высокодозной терапии препаратом), побочный эффект является дозолимитирующим.
	Неизвестно	Мышечная боль, эпилептический статус, судороги, большой эпилептический припадок.
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Офтальмологическая токсичность, транзиторная гиперемия конъюнктивы и ухудшение зрения; кровоизлияния в сетчатку глаза.
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Гипотензия (при высокодозной терапии препаратом) вследствие содержания спирта (этанола) в растворе для инфузий.
	Неизвестно	Тахикардия, боль в груди.
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Флебиты.
	Редко	Веноокклюзивная болезнь (при высокодозной терапии препаратом).
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	<i>Легочная токсичность¹, интерстициальный фиброз (при длительной терапии и кумулятивной дозе > 1400 мг/м²), пневмонит (при дозах > 450 мг/м²).</i>
	Редко	<i>Интерстициальный фиброз (при более низких дозах).</i>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	<i>Риск развития рвоты: >250 мг/м² - высокий; < 250 мг/м² - высокий или умеренный.</i> <i>Выраженная тошнота и рвота: обычно развиваются в первые 2-4 часа после введения препарата и продолжаются 4-6 часов.</i>
	Часто	Анорексия, запор, диарея, стоматит.

Системно-органный классификация MedDRA	Частота	Побочные эффекты
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатотоксичность (при высокодозной и дозолимитирующей терапии препаратом) - имеет обратимый характер, является отсроченной и может развиваться в течение 60 дней после его введения; Гепатотоксичность проявляется как: • Повышение концентрации билирубина; • Повышение щелочной фосфатазы; • Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Дерматит при наружном контакте с препаратом, менее выраженный по мере снижения концентрации препарата, гиперпигментация, транзиторная, при случайном контакте с кожей.
	Часто	Алоpecia, гиперемия (вследствие содержания спирта (этанола) в растворе для инфузий; вероятность возникновения увеличивается если длительность внутривенной инфузии менее 1-2 ч), реакции в месте введения.
	Неизвестно	<i>Образование нарывов при потенциальной экстравазации.</i>
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	<i>Почечная токсичность (при кумулятивной дозе <1000 мг/м²).</i>
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Редко	Гинекомастия.
	Неизвестно	Бесплодие, тератогенез.

¹ По данным пострегистрационных наблюдений легочная токсичность также проявляется пневмонитом и интерстициальным заболеванием легких.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550 99 03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Основным проявлением передозировки препаратом является миелосупрессия.

Кроме того, при передозировке возможны такие побочные эффекты как некроз печени, интерстициальный пневмонит, энцефаломиелит. Специфический антидот не известен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: «Противоопухолевые средства; алкилирующие средства; производные нитрозомочевины».

Код АТХ: L01AD01.

Механизм действия

Кармустин – противоопухолевый препарат алкилирующего действия из группы нитрозомочевины. Кармустин способен алкилировать ДНК и РНК, а также подавлять ряд ключевых ферментативных процессов за счет карбамоилирования аминокислот в белках.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

После внутривенного введения кармустин быстро метаболизируется с образованием активных метаболитов – изоцианатов. Через 15 минут после введения неизмененный препарат в организме не обнаруживается.

В связи с высокой растворимостью в липидах и практически полным отсутствием ионизации при физиологических значениях pH, кармустин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

При введении радиоактивного изотопа препарата радиоактивность накапливалась в спинномозговой жидкости, где концентрация на 50% и более превышает таковую в плазме крови.

Кинетика кармустина у человека описывается двухкамерной фармакокинетической моделью. После однократной внутривенной инфузии в течение 1 ч, концентрация кармустина в плазме крови снижается двухфазно. Период полувыведения α -фазы составляет 1-4 мин, период полувыведения 0- фазы – 18-69 мин.

Биотрансформация

Предполагается, что фармакологическим действием обладают метаболиты кармустина, которые отвечают также и за побочные эффекты препарата.

Элиминация

Примерно 60-70% введенной дозы выводится почками в течение 96 ч, около 10% - легкими

с выдыхаемым воздухом.

5.3. Данные доклинической безопасности

Кармустин оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие у крыс и эмбриотоксическое действие у кроликов в дозах, эквивалентных дозам для человека. В дозах, превышающих дозы для человека, кармустин влияет на фертильность самцов крыс. В экспериментах на крысах и мышах при дозах, близких к клиническим, кармустин проявляет канцерогенные свойства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Отсутствуют.

Растворитель

Этанол (96 %).

6.2. Несовместимость

Растворы препарата не стабильны в поливинилхлоридном контейнере, поэтому для инфузий допускается использование только тех растворов, которые хранятся в стеклянных или полипропиленовых емкостях.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Восстановленный раствор стабилен в течение 24 в холодильнике при температуре 2-8 °С в стеклянном флаконе. По окончании этого срока неиспользованный восстановленный раствор препарата подлежит утилизации.

После разбавления

После разбавления восстановленного раствора 0,9% раствором натрия хлорида или в 5 % раствором декстрозы готовый раствор для инфузий следует хранить при комнатной температуре в защищенном от света месте. Готовый раствор для инфузий может также храниться в холодильнике (2-8 °С) в течение 24 ч и после этого еще 6 часов при комнатной температуре, в защищенном от света месте. По окончании этого срока неиспользованный раствор для инфузий подлежит утилизации.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2-8 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света.

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг лиофилизата во флакон из янтарного стекла тип I вместимостью 30 мл, укупоренный бромбутиловой пробкой и обжатым алюминиевым колпачком со съемной пластиковой крышкой, типа «flip off».

На флакон с лиофилизатом наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 3 мл растворителя во флакон из прозрачного стекла типа I вместимостью 5 мл, укупоренный бромбутиловой пробкой и обжатым алюминиевым колпачком со съемной пластиковой крышкой, типа «flip off».

На флакон с растворителем наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с лиофилизатом и 1 флакону с растворителем помещают в лоток из поливинилхлорида.

В пачку картонную помещают 1 лоток с 1 флаконом лиофилизата и 1 флаконом растворителя вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Внимание! Препарат не содержит консервантов, поэтому он не предназначен для многократного использования. Приготовление раствора для инфузий должно проводиться в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Перед применением содержимое изъятых из холодильника флаконов с лиофилизатом осматривают при ярком освещении: пригодный для использования препарат должен соответствовать описанию, изложенному в части 3 ОХЛП. Наличие маслянистой пленки на дне флакона с препаратом свидетельствует о разрушении активного вещества, поэтому такой препарат следует уничтожить.

Необходимо использовать Луэр Лок коннекторы при использовании шприцами и системами для внутривенного введения. Рекомендуются иглы с широким просветом для снижения давления и предотвращения образования пузырьков. Для уменьшения риска образования пузырьков можно также использовать специальные вентиляционные иглы.

К содержимому флакона с лиофилизатом (100 мг) добавляют 3 мл прилагающегося растворителя - стерильного безводного этанола для инъекций. После полного растворения в

этанолу к полученному раствору добавляют 27 мл стерильной воды для инъекций. Образуется прозрачный, слегка желтоватый раствор (восстановленный раствор препарата), 1 мл которого содержит 3,3 мг кармустина в 10 % этаноле.

Внимание! Перед использованием восстановленный раствор, который хранился в холодильнике, следует осмотреть на наличие кристаллов. Кристаллы исчезают при комнатной температуре и взбалтывании.

Восстановленный раствор далее разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций или в 5 % растворе декстрозы для инъекций в стеклянном или полипропиленовом контейнере. Полученный раствор для инфузий следует использовать в течение 8 ч.

Меры предосторожности при приготовлении лекарственного препарата.

- Указанные действия должны проводиться специально обученным персоналом с использованием защитных перчаток в специально отведенном для этих целей помещении в асептических условиях.
- Следует избегать контакта препарата с глазами. Если препарат случайно попал в глаза их следует немедленно промыть водой и/или физиологическим раствором.
- Беременные женщины не должны допускаться к работе с противоопухолевыми препаратами.

Утилизация

- Необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности при утилизации медицинского инвентаря (шприцы, иглы и др.), использованного для приготовления раствора для инфузий. Избыток материала или процедурные отходы помещаются в двойные герметичные полиэтиленовые мешки и сжигаются при температуре 1000 °С.
- Рабочая поверхность должна быть покрыта одноразовой абсорбирующей бумагой на пластиковой основе.
- Жидкие отходы можно промыть большим количеством воды.
- Любой неиспользованный продукт (восстановленный раствор препарата, раствор для инфузий и др.), а также любые медицинские отходы подлежат уничтожению в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Манас Мед»

Адрес: 121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 43, стр. 1

Тел.: +7 (495) 446-37-47

Адрес электронной почты: manashmed@inbox.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Манас Мед»

Адрес: 121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 43, стр. 1

Тел.: +7 (495) 446-37-47

Адрес электронной почты: manashmed@inbox.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кармустин-Рус доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eesc.eaeunion.org/>